

**Aus dem Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians
Universität München**

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR -

**Verbesserte Abschätzung des Hüftfrakturrisikos bei
Osteoporose durch Analyse der Mineralsalzverteilung in
der Zweienergie-Röntgen-Absorptiometrie**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von:
Dr. med. Holger Böhm
aus Münster**

2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ingolf Schmid-Tannwald
Prof. Dr. Hans Roland Dürr
Priv. Doz. Dr. Matthias Schieker

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: -----

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 4. August 2009

*für
meine Familie*

ZUSAMMENFASSUNG

Zielsetzung:

Ziel der Arbeit ist es, die Vorhersagekraft der Knochendichtemessung am proximalen Femur durch DXA zur Bestimmung des individuellen Frakturrisikos durch die topologische Analyse der Mineralsalzdichteverteilung der Scan-Bilder zu steigern. Die Evaluation basiert auf den sog. Minkowski-Funktionalen (MF). Die Ergebnisse des neuen Verfahrens werden mit denen der Osteodensitometrie verglichen.

Material und Methode:

Untersucht wurden 30 postmenopausale Patientinnen (Alter $73,9 \pm 10,3$ Jahre), bei denen in 15 Fällen eine Fraktur der Hüfte vorlag. Innerhalb der ersten Woche nach dem Trauma wurde eine Knochendichtemessung durch DXA durchgeführt, im Fall der Frakturpatienten an der intakten, kontralateralen Hüfte. Die DXA-Scanbilder wurden durch die MF in 2D hinsichtlich Grauwert- bzw. Kalksalzdichteverteilung topologisch analysiert. Durch Anwendung eines optimierenden integrativen Filterverfahrens wurde eine skalare Grösse *MF2D* aus der Spektraldarstellung der MF jedes Bilddatensatzes extrahiert und in Beziehung zum Frakturstatus gesetzt. Die Diskriminanzanalyse und die ROC-Analyse wurden zur Erfassung der prädiktiven Wertigkeit des neuen Verfahrens im Vergleich zur konventionellen Osteodensitometrie hinsichtlich korrekter Differenzierung zwischen Patientinnen mit / ohne Hüftfraktur durchgeführt.

Ergebnis:

Die Knochenmineraldichte [der T-Wert] für die Patienten mit Hüftfraktur betrug $0,67 \pm 0,12 \text{ g/cm}^2$ [$-2,77 \pm 0,9 \text{ SD}$], im Vergleichskollektiv $0,77 \pm 0,18 \text{ g/cm}^2$ [$-2,09 \pm 1,22 \text{ SD}$]. Die Fläche unter der ROC-Kurve für die korrekte Differenzierung zwischen Frakturpatienten und der Kontrollgruppe durch den BMD-Wert [T-Wert] war $0,72$ ($p = 0,04$) [$0,63$ ($p = 0,23$)]. Es lag keine statistisch relevante Beziehung zwischen der Knochendichte BMD und *MF2D* vor ($R^2 = 0,045$, $p = 0,262$). Der mittlere *MF2D*-Wert lag bei den Patienten mit Hüftfraktur bei $10,04 \pm 17,2$ gegenüber $-58,7 \pm 82,29$ bei den Vergleichsfällen. Die Fläche unter der ROC-Kurve für die korrekte Differenzierung zwischen Frakturpatienten und der Kontrollgruppe betrug für *MF2D* $0,85$ ($p = 0,001$). Bei der Diskriminanzanalyse ergab sich im Fall der alleinigen Verwendung der Knochenmineraldichte [des Parameters *MF2D*] eine korrekte Klassifizierung in 63% [70%] der Fälle, mit dem Kombinationsmodell aus beiden Parametern konnten 77% der Fälle korrekt klassifiziert werden.

Schlussfolgerung und Ausblick:

Das vorgestellte Postprocessing-Verfahren basierend auf der topologischen Analyse der Grauwertverteilung in DXA-Scans des Hüftgelenkes mit Minkowski-Funktionalen in 2D erweist sich als gut geeignet, um Patientinnen mit einer Fraktur des proximalen Femurs zu identifizieren, im untersuchten Patientenkollektiv ist es der konventionellen Knochendensitometrie überlegen. Wegen der verhältnismäßig geringen Kollektivgröße sollte eine Validierung im Rahmen einer größeren, vorzugsweise prospektiv ausgerichteten Studie erfolgen. Hier ließe sich zudem untersuchen, ob sich das neuartige Verfahren auch zur Verlaufskontrolle z.B. unter medikamentöser Therapie eignet.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	4
1.1 Zielsetzung	4
1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen	6
1.2.2 Bau des Knochens	6
1.2.3 Osteogenese	8
1.2.4 Perichondrale Knochenbildung	8
1.2.5 Enchondrale Knochenbildung	8
1.2.6 Knochenanbau, -umbau und -abbau in Verbindung mit Knochenstärke	9
1.2.7 Biochemische Marker der Osteoblasten- und Osteoklasten- aktivität	10
1.2.8 Modeling und Remodeling	12
1.2.9 Skelettentwicklung und <i>Peak Bone Mass</i>	13
1.3 Grundlagen zur Osteoporose	14
1.3.1 Pathophysiologie der Osteoporose	14
1.3.2 Einteilung der Osteoporose	15
1.3.3 Stadien der Osteoporose	17
1.3.4 Klinik der postmenopausalen Osteoporose	18
1.3.5 Epidemiologische und sozioökonomische Aspekte der Osteoporose	19
1.4 Diagnostik der Osteoporose	21
1.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	21

1.4.2 Laborchemische Untersuchungen	21
1.4.3 Radiographische Untersuchung	22
1.4.4 Absorptiometrie, DXA	23
1.4.5 Quantitative Computertomographie (QCT)	25
1.4.6 Neuere diagnostische Verfahren	26
1.5 Therapie der Osteoporose	27
1.5.1 Kalzium und Vitamin D	28
1.5.2 Parathormon (PTH)	28
1.5.3 Hormonersatztherapie	29
1.5.4 Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM)	29
1.5.5 Kalzitonin	29
1.5.6 Bisphosphonate	30
1.5.7 Fluoride	30
1.6 Morphologische Bildanalyse	31
1.6.1 Grauwert-codierte Bildinformation	31
1.6.2 Minkowski-Funktionale	31
2 MATERIAL UND METHODE	34
2.1 Patienten	34
2.2 Messung der Knochendichte	35
2.3 Topologische Analyse der Grauwertverteilung in den Knochendichtescans	36
2.3.1 Vorverarbeitungsschritte	36
2.3.2 Topologische Grauwertanalyse	37
2.4 Statistische Auswertung	41
2.4.1 Mittelwerte, statistische Tests	41
2.4.2 Receiver Operating Characteristic (ROC)	41

2.4.3 Diskriminanzanalyse	43
2.4.4 Kreuzvalidation	43
2.4.5 Reproduzierbarkeit der Daten	44
3 ERGEBNISSE	45
3.1 BMD, T-Wert	45
3.2 Topologischer Parameter MF2D	46
3.3 Kreuzvalidation	48
3.4 Diskriminanzanalyse	48
3.5 Abschätzung der Meßgenauigkeit	48
4 DISKUSSION	49
4.1 Patientenkollektiv	49
4.2 Fraktur-Modell	50
4.3 Bilddaten, digitale Nachverarbeitung und Interaktion durch den Untersucher	51
4.4 Knochendichte und topologische Analyse der Knochenmineralverteilung	51
4.5 Vergleich mit früheren Arbeiten	52
5 SCHLUSSFOLGERUNG	55
 ANHANG	 57
BERECHNUNG DER MINKOWSKI-FUNKTIONALE	57
LITERATURVERZEICHNIS	61
TABELLARISCHER LEBENSLAUF	71
AUSGEWÄHLTE EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN	74
DANKSAGUNG	77

1 EINLEITUNG

1.1 Zielsetzung

Osteoporose ist eine progrediente systemische Skeletterkrankung, vornehmlich des fortgeschrittenen Erwachsenenalters, die durch eine Verminderung der Knochenmasse und Zerstörung der knöchernen Mikroarchitektur charakterisiert ist. Hieraus resultiert ein Verlust an mechanischer Stabilität mit der Folge eines erhöhten Frakturrisikos (Bartl, 2001).

Die Definition der Osteoporose durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) beruht auf der Knochendichte (BMD von engl. *bone mineral density*) gemessen durch Zweienergie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA von engl. *dual energy x-ray absorptiometry*) an der Lendenwirbelsäule und / oder des proximalen Femurs. Den diagnostischen Richtlinien der WHO zufolge liegt eine manifeste Osteoporose vor, wenn die Knochendichte um 2,5 Standardabweichungen (SD von engl. *standard deviation*) unter dem statistischen Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen liegt (WHO, 1994).

Die Osteoporose tritt oft erstmalig in Form von Frakturen klinisch in Erscheinung. Bei Vorliegen einer osteoporotischen Fraktur steigt das statistische Risiko für nachfolgende Frakturen auf das Achtfache an (Pollähne et al., 2001). Frakturbedingte Behinderungen führen einerseits zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen, andererseits stellen die therapieassoziierten Kosten der Osteoporose und ihrer Folgen eine enorme Belastung des öffentlichen Gesundheitssystems dar (Ringe, 1997). Um zukünftige Frakturen verhindern zu können, kommt somit der Identifizierung von Patienten mit osteoporotischen Knochenveränderungen und folglich erhöhtem Frakturrisiko eine zentrale Bedeutung zu. Die klinisch wohl am weitesten verbreitete Methode zur Bestimmung der Knochendichte ist die DXA, die auf der Abschwächung von Röntgenstrahlung zweier Energieniveaus bei Durchgang durch Körpergewebe basiert. Die Interpretation der

gemessenen Mineraldichtewerte in speziell definierten ROIs (regions of interest) erfolgt durch Vergleich mit Referenzwerten, die durch Reihenuntersuchungen an Normalkollektiven erhoben wurden. Es gilt als erwiesen, dass asymptomatische Individuen mit einer reduzierten BMD im Vergleich zu Personen mit normaler BMD ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko aufweisen (Grampp et al., 1999). Gesunde und Patienten mit osteoporotischen Frakturen zeigen jedoch häufig gleiche oder ähnliche Messwerte der Knochendichte (Cann et al., 1985; DuBoeuff et al., 1995). Bei alleiniger Berücksichtigung des Kriteriums der verminderten Knochenmineraldichte kann folglich nicht sicher zwischen Patienten mit und ohne Erhöhung des Frakturrisikos differenziert werden. Somit werden durch diese Knochendichteuntersuchungen nicht alle Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko erkannt und einer entsprechenden Therapie zugeführt. Es besteht daher die Notwendigkeit, eine Methode zu finden, welche eine höhere Trennschärfe zwischen frakturgefährdeten und knochengesunden Personen aufweist.

Zu den Vorteilen der Knochendichtemessung durch DXA gehören die breite Verfügbarkeit, die verhältnismäßig geringen Untersuchungskosten und die geringe Strahlenexposition. Seit Einführung der DXA vor mehr als 20 Jahren haben sich keine grundlegenden Fortschritte hinsichtlich der ROI-basierten Auswertungsmethodik ergeben. Bei der DXA-Messung entstehen projektionsradiographische Abbildungen geringer räumlicher Auflösung, sog. Scans der untersuchten Skelettregion (Wirbelsäule oder Hüfte). Diese enthalten weitere, über die reine Knochendichteinformation hinausgehende Informationen, welche mit geeigneten Methoden verwertet werden könnten. Erste Ansätze bestehen in der Messung verschiedener geometrischer Größen, wie etwa der Hüftachslänge oder bestimmter kortikaler Dimensionen, welche die Vorhersage der mechanischen Festigkeit bzw. des Frakturrisikos verbessern können.

Zielsetzung

Ziel der Arbeit ist es, die Vorhersage der mechanischen Belastbarkeit des proximalen Femurs zu verbessern. Hierbei wird erstmalig eine speziell entwickelte Methode eingesetzt, mit welcher aus Scan-Bildern der DXA als zusätzliches Kriterium die Verteilung der Mineralsalzdichte innerhalb des proximalen Femurs in die Evaluation der mechanischen Festigkeit einbezogen wird. Die Methode beruht auf den sog. *Minkowski-Funktionalen*, die als universelles Werkzeug aus der mathematischen Topologie bereits in vielen Bereichen der quantitativen Bildanalyse, so z.B. in der Astronomie, den Geo- und den Materialwissenschaften, erfolgreich zum Einsatz kommen (Mecke et al., 1991; Mecke et al., 1994; Gott et al., 1999). Die Ergebnisse des neuen Verfahrens werden mit denen der Osteodensitometrie verglichen.

1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen

1.2.2 Bau des Knochens

Knochen ist ein Stützgewebe, welches im Wesentlichen aus mineralischer und z.T. aus organischer Substanz besteht. Die extrazelluläre Matrix setzt sich zu 2/3 aus Calciumhydroxylapatit und zu 1/3 aus organischer Substanz, die zum weitaus größten Teil aus Kollagen vom Typ I besteht, zusammen (Bingman, 1994; Zhu et al., 2001).

Man unterscheidet prinzipiell nach architektonischen Kriterien kortikalen bzw. kompakten und den trabekulären bzw. spongiösen Knochen.

Die Kortikalis, der kompakte Anteil des Knochengewebes, macht ca. 80% bis 85% der Skelettmasse aus und verleiht dem Skelettsystem Festigkeit und Schutz (Hehrmann, 1999; Zhu et al., 2001). Die Festigkeit der Kortikalis wird durch eine "sperrholzartige" Feinstruktur erzielt, die insbesondere Röhrenknochen gegenüber Biegekräften stabilisiert (ERISTO, 2001). Unter dem Periost liegt eine Anzahl konzentrischer, den Knochen umschließender, äußerer *Generallamellen*. Nach innen schließt sich in Abhängigkeit von der mechanischen

Beanspruchung des jeweiligen Knochens, ein entsprechend breiter Abschnitt mit Osteonen an, worauf wiederum eine Schicht innerer Generallamellen und das Endost folgen.

Das Knochengewebe ist durchsetzt von den sog. *Havers'schen* und *Volkman'schen* Kanälen (Abb. 1.1), die Gefäße und Nervenfasern führen (Koch & Berg, 1992).

Das deutlich weniger dichte, dafür aber elastischere trabekuläre Knochengewebe, die sog. Spongiosa, nimmt ca. 80% der gesamten Knochenoberfläche ein und zeichnet sich durch einen hohen metabolischen Umsatz aus (Zhu et al., 2001; Jacobs, 2000; ERISTO, 2001). Trabekuläres Knochengewebe befindet sich insbesondere im epi- und metaphysären Bereich der Röhrenknochen und ist Hauptbestandteil der Wirbelkörper (Koch & Berg, 1992; ERISTO, 2001). Gemäß dem *Wolff'schen Gesetz* entspricht der Verlauf der Trabekel den Hauptbelastungsrichtungen der auf den jeweiligen Knochenabschnitt einwirkenden Kräfte, wobei eine maximale mechanische Stabilität mit einem minimalen Aufwand an Substanz erzielt wird (Koch & Berg, 1992; Bingman, 1994).

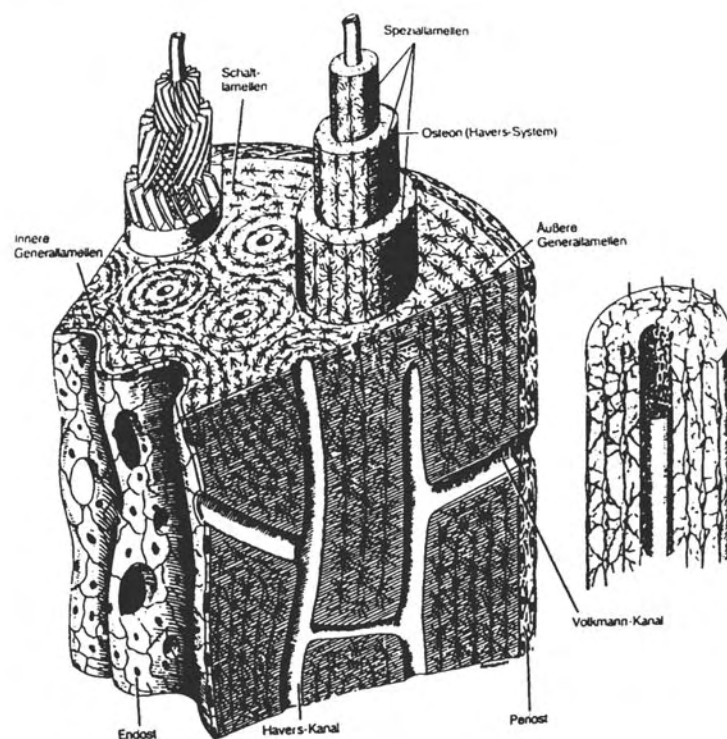


Abbildung 1.1: Mikrostruktureller Aufbau des Havers'schen Systemes der Kortikalis aus Osteonen, Grund-, Schalt- und Speziallamellen (Junqueira & Carneiro, 1991).

1.2.3 Osteogenese

Ontogenetisch geschieht die Knochenbildung auf zwei unterschiedliche Weisen. Bei der *desmalen* oder primären Ossifikation, wie beispielsweise an der Schädelkalotte oder den Manschetten der Röhrenknochen, wird ein präformiertes Gerüst mesenchymalen Bindegewebes ohne knorpelige Zwischenstufen mineralisiert. Die *chondrale* oder indirekte Ossifikation läuft schrittweise unter Bildung eines Knorpelmodells, welches sukzessive abgebaut und durch Knochengewebe ersetzt wird, ab.

1.2.4 Perichondrale Knochenbildung

Die perichondrale Knochenbildung verläuft nach dem Prinzip der desmalen Ossifikation: Chondroblasten des Knorpelmantels bilden sich zu Osteoblasten um. Die Ossifikation beginnt in der Mitte der späteren Diaphyse und schreitet in Richtung der Epiphyse voran. Die Knochenmanschette beeinträchtigt den Metabolismus der noch verbliebenen Knorpelzellen und führt zu deren Hypertrophie und Degeneration, woraufhin die Knorpelmatrix zunehmend verkalkt. Gefäßstrukturen sprossen durch diese Knochenmanschette und führen Chondroklasten mit sich, welche die chondralen Strukturen vollständig abbauen. Daraufhin setzt die enchondrale Knochenbildung ein.

1.2.5 Enchondrale Knochenbildung

Die primäre Markhöhle entsteht durch die fortwährenden Um- und Abbauprozesse. Die Knorpelzellen nehmen unter der äußeren Formvorgabe durch die Knochenmanschette eine säulenartige Anordnung ein, welches eine Grundvoraussetzung für das knöcherne Längenwachstum darstellt. Die Vorgänge des enchondralen Umbaus werden insbesondere im Bereich der Epiphysenplatten (Metaphyse, Wachstumszone) zwischen der Diaphyse und Epiphyse der Röhrenknochen sichtbar. Ausgehend von einer sog. Reservezone erfolgt das Längenwachstum der Röhrenknochen. Die Knorpelzellen teilen sich in der sich

anschließenden Proliferationszone, und ordnen sich in Säulen an. In der Zone des Blasenknorpels vergrößern sich die Zellen blasenartig und beginnen, unter Deposition von Interzellulärsubstanz zu verkalken. Anschließend verknöchert die Knorpelmatrix und die Chondrozyten sterben ab. In der Eröffnungszone wird der Knorpel durch Chondroklasten enzymatisch abgebaut, Osteoblasten besiedeln die Hohlräume und lagern sich an die unverkalkten Knorpelreste an.

1.2.6 Knochenanbau, -umbau und -abbau in Verbindung mit Knochenstärke

Die mechanische Belastungsfähigkeit des Knochens ist durch seine Substanzeigenschaften (Masse und Dichte), Mikro- und Makroarchitektur und die Akkumulation von Mikrotraumata vorgegeben (Frost & Schönau, 2000). Das Knochengewebe unterliegt ständigen Reparatur- und Umbauprozessen, die auf eine Optimierung der knöchernen Integrität ausgerichtet sind. Hierbei spielen Osteoblasten, die extrazelluläre Matrix absondern, und Osteoklasten, die Knochensubstanz resorbieren, eine entscheidende Rolle. Diese Prozesse laufen vorwiegend in Gefäßnähe, vor allem auf den peri- und endostalen Seiten des Knochens (Bingman, 1994) ab. Der Knochenumbau, auch als *Modeling* oder *Remodeling* bezeichnet (siehe Abschnitt 1.2.8), unterliegt einem zirkadianen Rhythmus. Osteoklasten zeigen eine nächtliche Aktivitätssteigerung, wohingegen die Osteoblasten tagsüber vermehrt tätig sind. Ihre Aktivitätsamplitude erweist sich jedoch als weniger stark ausgeprägt (Zittermann & Stehle, 2000). Im Idealfall ist das Zusammenspiel der Osteoblasten und Osteoklasten im Gleichgewicht. Bei verschiedenen Krankheitsbildern ist die Aktivität zugunsten einer der beiden Zellpopulationen verschoben. Im Fall der Osteoporose überwiegen die Abbauprozesse mit der Folge einer Abnahme der Knochenmasse, was sich aufgrund der großen Oberfläche der Spongiosa besonders gravierend auf die Integrität der Knochentrabekel auswirkt.

1.2.7 Biochemische Marker der Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität

Änderungen der Gesamtknochenmasse laufen in der Regel sehr langsam ab. Die Dynamik des Knochenstoffwechsels lässt sich, ergänzend zur radiologischen Diagnostik, durch spezifische, biochemische Serum- und Urinmarker erfassen (DeLaurier et al., 2002). Diese reflektieren mehr oder weniger spezifisch die Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten.

Marker der Osteoblastenaktivität

Zu den Anbaumarkern zählt die alkalische Serumphosphatase (AP), ein ubiquitäres, in drei Isoformen (für Knochen, Leber und Darm) existierendes Enzym mit verhältnismäßig hoher Konzentration in den Osteoblasten. Für die Osteoidbildung und Matrixmineralisation ist die knochenspezifische AP von Bedeutung, die sich durch elektrophoretische Trennung isolieren lässt (Seibel & Raue, 1996; DeLaurier et al., 2002). Bei gestörter Leberfunktion kann die Messung der AP fälschlich zu hoch ausfallen (Rauch & Schoenau, 2002). Bei lebergesunden Individuen kann die Bestimmung der AP-Werte relativ zuverlässig zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels verwendet werden (Seibel & Raue, 1996).

Osteocalcin wird Vitamin K-abhängig ausschließlich in Osteoblasten gebildet und größtenteils unmittelbar in die Matrix integriert. In Korrelation zur Osteoblastenaktivität gelangt ein kleiner Teil in die Blutbahn und ist in nativer und fragmentierter Form im Serum nachweisbar (Seibel & Raue, 1996).

Als weiterer Serum-Marker der Osteoblastenaktivität gilt das matrixbildende Kollagen Typ I, welches extrazellulär bei der Abspaltung des carboxyterminalen Propeptids (PICP) von Prokollagen entsteht (Seibel & Raue, 1996).

Marker der Osteoklastenaktivität

Hydroxyprolin ist die dominierende Aminosäure des Knochenkollagens, kommt jedoch auch in anderen körpereigenen Proteinen vor und wird in wechselndem Umfang über die Nahrung

aufgenommen (Seibel & Raue, 1996). Die Urinausscheidung von Hydroxyprolin ist daher kein spezifisches Maß für den Knochenstoffwechsel, hat sich jedoch in der Vergangenheit als brauchbarer Parameter erwiesen, da in der Regel der größte Teil des Hydroxyprolins im Urin aus der Knochenmatrix stammt. Signifikant verbessert wird die laborchemische Analyse des Knochenabbaus durch die Bestimmung der Pyridinolin-Crosslinks. Pyridinolin (PYR) dominiert in Knochen und Knorpel, Desoxypyridinolin (DPD) kommt in den Knochen und Zähnen (Dentin) vor, wobei das Verhältnis von PYR zu DPD bei 3,5:1 liegt (RheumaPlus, 2004). Im Rahmen des Kollagenabbaus werden die Crosslinks freigesetzt und ohne Metabolisierung im Urin ausgeschieden. Die im Urin nachweisbaren Crosslinks stammen fast ausschließlich aus Knochen, da der Turnover anderer Crosslinks-haltiger Gewebe unwesentlich ist. Im Urin findet sich daher das gleiche Verhältnis PYR zu DPD von 3,5:1 wie im Knochen selbst. Bereits in der Perimenopause werden bei gefährdeten Patientinnen erhöhte Crosslink-Ausscheidungen gemessen, die in der Menopause weiter zunehmen. Die Höhe der Crosslink-Ausscheidung korreliert mit dem Schweregrad der Osteoporose. Pyridinolin-Crosslinks sind bei allen Erkrankungen, die mit gesteigertem Knochen-Turnover und/oder erhöhtem Knochenabbau einhergehen, erhöht. Die Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP) im Serum liegt in mindestens fünf Isoenzymen aus dem Knochen, der Prostata und den blutbildenden Organen vor. Wegen geringer Sensitivität und Spezifität konnte dieser Marker im klinischen Alltag keine wesentliche Bedeutung erlangen (Resch & Bernecker, 2004). Die diagnostische Wertigkeit bei der Osteoporose ist derzeit unbestimmt. Erschwerend wirken sich auf die routinemäßige Verwendung der Aktivitätsverlust bei Raumtemperatur, die Instabilität eingefrorener Proben sowie die Gegenwart von Enzyminhibitoren aus.

1.2.8 Modeling und Remodeling

Eine besondere Stärke des Knochengerüsts ist seine Fähigkeit, als Reaktion auf veränderte mechanische Belastungen seine Struktur zu ändern und zu optimieren. Unter dem Begriff *Modeling* werden biologische Vorgänge zusammengefasst, die funktionell zweckmäßige Größen, Formen und einen entsprechenden Aufbau und Zuwachs erzeugen und damit den Knochen stärken (Frost, 1990a). *Remodeling* ist definiert als der Umbau von Knochen als physiologisch vorgesehener Weg, Knochen zu konservieren oder nicht mechanisch benötigten Knochen abzutragen (Frost, 1990b) (Abb. 1.2).

Die in der Knochenmatrix eingemauerten Osteozyten stehen über Zellfortsätze miteinander in Verbindung. Damit der Knochenumbau im Sinne einer mechanischen Adaptierung sinnvoll ablaufen kann, muss er unter mechanischen Gesichtspunkten gesteuert werden. Eine einfache Formulierung des Wolff'schen Gesetzes besagt, dass Knochen überall dort lokal abgebaut wird, wo er mechanisch nicht benötigt wird. Ein Anbau hingegen erfolgt in Bereichen mit starker mechanischer Belastung. Gemäß der sog. *Mechanostat*-Theorie wird die lokale Änderung der Belastung im Knochen in Form von Flüssigkeitsströmen im Netzwerk der Osteozyten detektiert. Durch biochemische Signale, die zur Knochenoberfläche gelangen, erfolgt bei Überlastung die Aktivierung der Osteoblasten, die Knochen lokal anbauen. Der Anbau dauert an, solange die mechanosensitiven Osteozyten eine mechanische Überbelastung „spüren“. Änderungen an der Knochenfläche durch Remodeling betragen jährlich nur wenige Mikrometer (Neu et al., 2001b). Sie treten jedoch während des ganzen Lebens auf und sind für die Reparatur von Mikrotraumata und die Erhaltung der skelettalen Integrität unabdingbar (Leonard & Zemel, 2002).

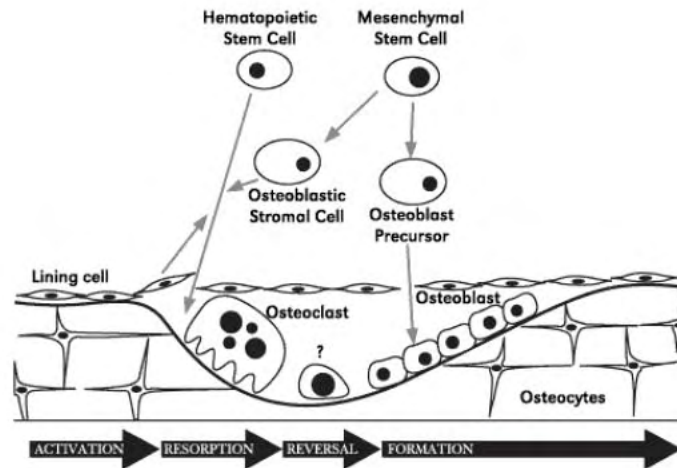


Abbildung 1.2: Schemazeichnung des Knochenremodelings bestehend aus den Phasen Aktivierung, Resorption und Formation (Rauch & Glorieux, 2004).

1.2.9 Skelettentwicklung und die *Peak Bone Mass*

Im frühen Erwachsenenalter wird die individuell maximale Knochenmasse (engl. *Peak Bone Mass*) erreicht, welche als wichtige Determinante des Knochenbruch- und Osteoporoserisikos gilt (Johnston & Slemenda, 1994; Leonard & Zemel, 2002). Im Mittel liegt der Calciumgehalt des weiblichen Skeletts bei 900 bis 1000g, der des männlichen 1200 bis 1300g. Die Pubertät ist – neben dem Säuglingsalter – durch ein besonders intensives Knochenwachstum gekennzeichnet. 90% der maximalen Knochenmasse werden bis zum Ende der Adoleszenz aufgebaut. Für den Knochenaufbau werden in den ersten 5 bis 6 Lebensjahren pro Tag etwa 100mg Calcium retiniert. Während des Wachstumsschubs in der Pubertät kann die tägliche Netto-Aufnahme bis zu 400mg und mehr betragen. Nach der Adoleszenz nimmt die Calciumretention auf täglich noch maximal 150mg ab. Die prozentuale Calciumabsorption ist im Säuglingsalter mit 75% am größten. Beim Erwachsenen liegt die Rate im Mittel bei 20 bis 40%, wobei es mit zunehmendem Lebensalter zu einem Rückgang der Calciumabsorptionsrate kommt. Entsprechend sind Kindheit und Jugend aufgrund ihres bedeutenden Potenzials für die intensive Knochenentwicklung besonders sensible Phasen zur Vorbeugung einer Osteoporose. Der Zeitraum der maximalen Zuwachsgeschwindigkeit, der

Zeitpunkt des Erreichens der *peak bone mass* und die Art des Zuwachses sind lokal unterschiedlich und abhängig von Knochentyp und Geschlecht. Laut Magarey et al. (1999) wird die *peak bone mass* in vorwiegend trabekulärem Knochen früher erreicht als in vorwiegend kortikalem. Der Mineralgehalt des proximalen Radius ist bei Männern höher als bei Frauen, weil das periostale Modeling bei Jungen länger anhält (Neu et al., 2001b). Bereits mit 11 Jahren findet bei vielen Mädchen die maximale Zunahme am proximalen Radius sowie am Oberschenkelhals (Theintz et al., 1992, Neu et al., 2001b; Zhu et al., 2001) statt, bei Jungen erst bis zu 6 Jahre später (Neu et al., 2001b; Zhu et al., 2001). Die Kortikalisdicke des Radius- und Tibiaschafts nimmt bei Mädchen und Jungen in ähnlichem Umfang zu, der Knochenumfang aber ist bei Jungen größer. Dieser Unterschied ist dadurch bedingt, dass Mädchen nach Beginn der Pubertät einen größeren Anteil ihrer Knochensubstanz zur Markhöhle hin anlegen, Jungen im Gegensatz dazu Knochensubstanz auf der äußeren Knochenoberfläche ablagern (Neu et al., 2001b; Schoenau et al., 2001; Seeman, 2002).

1.3 Grundlagen zur Osteoporose

1.3.1 Pathophysiologie der Osteoporose

Die individuell maximale Knochendichte wird typischerweise im Alter zwischen 25 und 30 Jahren erreicht (Jakob, 2005). Anschließend dominieren die natürlichen Abbauprozesse, die aber nicht zwingend zu krankhaften Veränderungen führen müssen. Spätestens nach dem 30. Lebensjahr besteht ein Ungleichgewicht zwischen Knochenformation und –resorption mit der Folge eines geschlechtsunabhängig durchschnittlichen Knochenverlusts von jährlich ca. 1%. Je höher die maximal erreichte Masse, desto geringer das Lebenszeitrisko, an einer Osteoporose zu erkranken. Die Höhe der *peak bone mass* steht unter dem Einfluß hormoneller und diätetischer Faktoren sowie verschiedener Umweltfaktoren. Zwillingsstudien belegten die Bedeutung genetischer Faktoren für die maximal erreichbare Knochenmasse und die Entwicklung einer Osteoporose (Jakob, 2005). Eine Osteoporose entwickelt sich als Folge

einer jahrzehntelang bestehenden negativen Knochenbilanz. Prinzipiell unterscheidet man zwischen der sog. *high turnover* Osteoporose mit erhöhtem Knochenumsatz bei normaler Osteoblasten-, jedoch erhöhter Osteoklastenaktivität und der *low turnover* Variante mit normaler Osteoklastentätigkeit, aber verminderter Knochenneubildung durch die Osteoblasten (Mehl et al., 2002). Osteoklasten, die nach einem abnormen Resorptionsmuster arbeiten (sog. „Killerosteoklasten“), können Resorptionslakunen bilden, welche zu einer Perforation und Durchtrennung der plattenartig konfigurierten Trabekel führen. Hierdurch entstehen freistehende Knochenbälkchen im Trabekelgerüst, die aufgrund fehlender Verankerung mechanisch bedeutungslos sind und resorbiert werden. Mag der Verlust an Knochenmasse durch die Perforationen gering sein, so resultiert doch eine Gefügestörung mit mechanischem Stabilitätsverlust (Jakob, 2005). Da den Osteoblasten morphologische Leitstrukturen zum Wiederaufbau des Trabekelnetzwerkes fehlen, ist die Gefügestörung durch Perforation irreversibel. Perforationen rufen eine Umwandlung der ursprünglich plattenartig angeordneten Spongiosa in stabartige Trabekel hervor. Diese sog. *Verstabung* der Mikroarchitektur führt zu einer exponentiellen Abnahme der knöchernen Stabilität.

1.3.2 Einteilung der Osteoporose

Nach ätiologischen Gesichtspunkten unterscheidet man zwischen lokalisierter und generalisierter Osteoporose (Quek & Peh, 2002). Die generalisierte Osteoporose wird weiter in primäre und sekundäre Formen unterteilt, wobei die primäre Form einen Anteil von ca. 95% hat. Zu den selteneren sekundären Osteoporosen zählen in erster Linie die Immobilisations- oder Inaktivitätsosteoporose und die kortikosteroid-induzierte Osteoporose. Bei der primären Osteoporose wird die seltene juvenile Osteoporose von der Involutionsosteoporose, der häufigsten generalisierten Skeletterkrankung, differenziert. Die Involutionsosteoporose wird weiter in die postmenopausale (Typ I) und die senile Osteoporose (Typ II) unterteilt (Ringe 2003, Bartl 2004).

Postmenopausale Osteoporose (Typ I)

Der postmenopausale Östrogenmangel bringt eine schwerwiegende Veränderung des Knochenstoffwechsels und der Knochenmasse mit sich (Pietschmann & Peterlik, 1999). Das Ausmaß des Knochenverlustes korreliert eng mit dem Östrogenmangel. Östrogene üben verschiedene Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel aus. Sie inhibieren die Osteoklastenbildung, hemmen die Aktivität der Osteoklasten und behindern die Produktion verschiedener resorptionsfördernder Zytokine. Durch das postmenopausale Östrogendefizit kommt es zu einer Osteoporose mit erhöhtem Knochenumsatz, welcher individuell unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Für die frühe postmenopausale Osteoporose (in den ersten zehn Jahren nach der Menopause) ist ein jährlich mehr als 3,5% betragender Verlust an Knochenmasse charakteristisch (*fast loser*), in der späten Phase nach weiteren zehn Jahren wird dann ein Knochenmasseverlust bei reduziertem Umbau (*low turnover*) von in der Regel weniger als 3,5% pro Jahr (*slow-loser*) beobachtet (Herold, 2000). Der postmenopausal beschleunigte Verlust an Knochenmasse ist überwiegend, aber wohl nicht ausschließlich auf das Östrogendefizit zurückzuführen, da offensichtlich weitere Faktoren, wie *peak bone mass*, körperliche Bewegung, Ernährung etc., in der Pathogenese der postmenopausalen Osteoporose eine Rolle spielen. Ein charakteristisches Merkmal der Typ-I-Osteoporose ist der Spongiosa-betonte Substanzverlust, insbesondere an der Wirbelsäule (Lehmann, 1998). Typische Frakturformen der postmenopausalen Osteoporose sind daher Frakturen der Wirbelkörper und des distalen Unterarms (Jergas & Schmid, 1999).

Senile Osteoporose (Typ II)

Es besteht ein fließender Übergang der Typ-I-Osteoporose in die senile Form, die als primäre, jenseits des 70. bis 75. Lebensjahr auftretende Osteoporose definiert ist (Pietschmann & Peterlik, 1999). Als pathogenetischer Hauptfaktor für die Entwicklung der Typ-II-Osteoporose gilt ein Mangel an Vitamin D, der u.a. durch verminderte Sonnenexposition,

einseitige Ernährung oder Nierenfunktionsstörungen verursacht sein kann. Infolge des Vitamin-D-Defizits fällt der Serumkalziumspiegel und verursacht einen gegenregulatorischen sekundären Hyperparathyreoidismus. Zur Normalisierung des Serumkalziums mobilisiert der Körper Calcium aus dem Skelett mit der Folge eines vermehrten Knochenabbaus. Ein weiterer wichtiger Aspekt der Typ-II-Osteoporose ist der Rückgang der Osteoblastenaktivität, sowohl im Bereich des kortikalen als auch des trabekulären Knochens (Jergas & Schmid, 1999; Riggs & Melton, 1986). Typische Manifestationsformen der Typ-II-Osteoporose sind Oberschenkelhalsfrakturen, Frakturen des proximalen Humerus, der proximalen Tibia und des Beckens (Riggs et al., 1982).

1.3.3 Stadien der Osteoporose

Die Bestimmung der BMD mittels DXA bildet gemäß WHO-Definition der Osteoporose die Basis für die klinische Stadieneinteilung (WHO, 1994). In der Densitometrie wird die Knochendichte als Z-Wert bzw. als T-Wert angegeben, wobei der Z-Wert die Abweichung des Meßwertes vom Mittelwert eines Referenzkollektivs von alters- und geschlechtsgleichen gesunden Personen, der T-Wert die Abweichung des Meßwertes vom Mittelwert eines Referenzkollektivs von geschlechtsgleichen gesunden Probanden im Stadium der *peak bone mass* angibt (Abb. 1.3). Entsprechend der WHO-Definition werden drei klinische Stadien unterschieden: die Osteopenie, die Osteoporose und die manifeste Osteoporose. Als normal gilt ein Knochendichtewert von bis zu einer Standardabweichung (SD) unterhalb des T-Wertes (Ringe, 1997). Bei der Osteopenie liegt der Knochendichtewert zwischen 1 SD und 2,5 SD unterhalb des T-Wertes. Ab einem Knochendichtewert von mehr als 2,5 Standardabweichungen unterhalb des T-Wertes spricht man von Osteoporose. Die manifeste Osteoporose ist definiert als das Vorliegen von Frakturen bei einem Knochendichtewert von mehr als 2,5 Standardabweichungen unterhalb des T-Wertes.

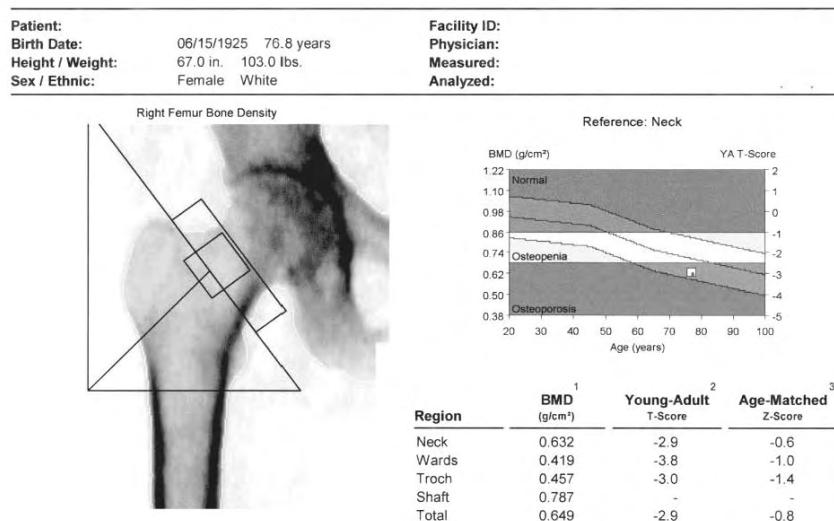


Abbildung 1.3: Osteodensitometrie des proximalen Femurs durch DXA mit entsprechender Auswertung der individuellen Knochendichte im Vergleich zu dem Normalkollektiv junger Erwachsener.

1.3.4 Klinik der postmenopausalen Osteoporose

Initiale Veränderungen am Knochen im Rahmen der Osteoporose verlaufen in der Regel schmerzfrei. Selbst im fortgeschrittenen Stadium können im Einzelfall Schmerzsymptome fehlen. Die Ausprägung der Osteoporose korreliert nicht mit den subjektiven Beschwerden. Einer osteoporotischen Fraktur geht eine lange präklinische Phase voraus (Ringe, 1997). Typische Beschwerden der Patienten äußern sich in Form von Bewegungseinschränkungen, Rückenschmerzen aufgrund von Wirbelkörperfrakturen sowie der Verlust an Körpergröße und die damit verbundene Änderung des Habitus (Abb. 1.4). Klinisch unterscheiden sich osteoporotisch bedingte Rippen- oder Extremitätenfrakturen nicht von traumatischen Frakturen. Bei der manifesten Osteoporose mit Wirbelkörperfrakturen wird zwischen akuten und chronischen Rückenschmerzen unterschieden. Zu akuten Schmerzeignissen kommt es infolge der Überdehnung oder der Ruptur des Periosts, evtl. verstärkt durch reaktive Erhöhung des Muskeltonus. Das akute Beschwerdebild dauert in der Regel einige Wochen an. Statische Veränderungen der Wirbelsäule führen durch Über- und Fehlbelastung des Bewegungsapparates zu einer chronischen Schmerzsymptomatik (Ringe, 1995). Die

abnehmende Körpergröße entsteht durch eine Reduktion der Wirbelkörperhöhe und Deckplatteneinbrüche: das Sintern der Wirbelkörper führt zur Ausbildung des typischen Rundrückens („Witwenbuckel“) (Abb. 1.4). Lendenwirbelkörperfrakturen vermindern den Abstand zwischen Rippen und Beckenkante, was im Extremfall zu einem direkten Kontakt zwischen Rippen und Beckenkamm führen und Reibeschmerzen bewirken kann (Wüster & Ziegler, 1999). Die damit einhergehende Rumpfverkürzung lässt das Abdomen vortreten und bringt eine Ventralverlagerung des Körperschwerpunktes mit sich. Eine daraus resultierende Gangunsicherheit erhöht das Fallrisiko und damit das Risiko für Frakturen, insbesondere des Schenkelhalses und des distalen Radius (Bartl, 2001).

Sekundäre Folgen der Schmerzen und der Änderung der Körperstatur sind eine eingeschränkte Mobilität und Aktivität des Patienten, der in den Verrichtungen des Alltagslebens und in der Pflege sozialer Kontakte beeinträchtigt ist (Ringe, 1997). Nach Wirbelkörperfrakturen steigt die Mortalität auf das Zweifache gegenüber der Normalbevölkerung. Im ersten Jahr nach einer Schenkelhalsfraktur versterben bis zu 30% der Patienten, bis zu 50% sind dauerhaft pflegebedürftig (Wüster & Ziegler, 1999).

1.3.5 Klinische und epidemiologische Aspekte der Osteoporose

Derzeit ist die Osteoporose eine *„unterdiagnostizierte und untertherapierte Krankheit“*. In Deutschland werden nur etwa 1,5 Millionen der 6-7 Millionen betroffenen Patienten, darunter 30% der Frauen jenseits des 50. Lebensjahres, diagnostiziert. Lediglich die Hälfte der Fälle wird adäquat behandelt (Bartl, 2004; Pollähne & Minne, 2001). Diese Zahl wird in den kommenden Jahren aufgrund der zu erwartenden demographischen Entwicklung erheblich ansteigen. Bis zum Jahr 2030 wird sich der Anteil der über 60-jährigen in Deutschland von 20 auf 26% erhöhen, somit werden dann nach Berechnungen des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2030 rund 50% mehr ältere Menschen in Deutschland leben als 1990 (DAGO, 1996). Die Osteoporose wird zudem zunehmend in der Altersgruppe 45.-55. Lebensjahr registriert und

stellt somit keinesfalls nur eine Erkrankung des höheren Lebensalters dar (Pollähne, 2001). Das lebenslange Risiko von Frauen, eine Oberschenkelhalsfraktur zu erleiden, ist größer als das kombinierte Risiko von Brust-, Endometrium- und Ovarialkarzinom zusammen genommen. Die proximale Femurfraktur stellt den gravierendsten Frakturtyp der Osteoporose dar und trägt erheblich zu Morbidität, Mortalität und den Kosten im Gesundheitswesen bei (Ringe, 1997). Fast zwei Drittel der Patienten, die in Deutschland wegen Erkrankungen des Bewegungsapparates in eine Akutklinik eingewiesen werden, weisen eine „Hüftfraktur“ auf (davon 31% Schenkelhalsfrakturen, 26% pertrochantäre Frakturen) (Klinikarzt, 2003). Fünf bis 20% der Patienten mit Hüftfrakturen versterben innerhalb eines Jahres und nur 20-50% der Patienten erreichen wieder ihre ursprüngliche Beweglichkeit.

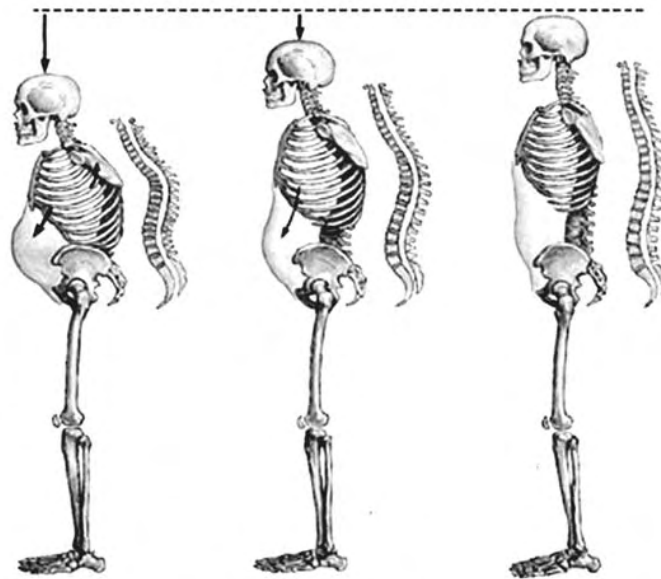


Abbildung 1.4: Typische Veränderung des Habitus durch zunehmende Wirbelkörperseiterung im Verlauf der Erkrankung (abgeändert nach Ebrall, 2004).

In Deutschland verursachen allein die Schenkelhalsfrakturen jährliche Kosten von ca. 400 Millionen Euro für Diagnostik und Akutbehandlung sowie ca. 2 – 2,5 Milliarden Euro für mittelbare Aufwendungen wie Arbeitsunfälle, Rehabilitationen und Berentungen (Compston, 1990; Ringe, 1991).

Der Identifizierung von Patienten mit osteoporotischen Knochenveränderungen und folglich erhöhtem Frakturrisiko kommt somit eine erhebliche Bedeutung zu, um drohende Frakturen verhindern zu können.

1.4 Diagnostik der Osteoporose

1.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

An erster Stelle der Osteoporosediagnostik stehen eine eingehende Anamnese, bei der das genaue Beschwerdebild, frühere Frakturen und die Erfragung von Risikofaktoren, Vor- und Begleiterkrankungen sowie die Familienanamnese bereits erste wichtige Anhaltspunkte liefern. Von großer Bedeutung ist auch eine genaue Medikamentenanamnese, insbesondere mit Hinblick auf Steroideinnahme.

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung spielen die anthropometrischen Parameter Größe und Gewicht eine Rolle, ferner muss das Erscheinungsbild der Wirbelsäule bzw. des Rückens und der Habitus des Patienten hinsichtlich Osteoporose-typischer Krankheitszeichen beurteilt werden.

1.4.2 Laborchemische Untersuchungen

Die gängigen laborchemischen Parameter in Blut und Urin sind bei der Osteoporose typischerweise unauffällig, ihr Wert liegt insbesondere im Ausschluss etwaiger Differentialdiagnosen (Schmolke, 2001). Spezielle Marker erlauben die Erfassung der aktuellen Knochenstoffwechselaktivität. Im Fall vermehrten Knochenanbaus zeigen die knochenspezifische alkalische Phosphatase und Osteocalcin hohe Werte, während sich ein vermehrter Knochenabbau durch den Anstieg des Desoxy-Pyridinolin zeigt. Insgesamt jedoch liegt die diagnostische Wertigkeit der biochemischen Marker hinter der Wertigkeit der Osteodensitometrie.

1.4.3 Radiographische Untersuchung

Die Radiographie stellt ein Projektionsverfahren dar, das bei hoher Ortsauflösung ein Summationsbild des Knochens bzw. seiner trabekulären Struktur liefert. Es wird geschätzt, dass eine Osteopenie im Bereich der lumbalen Wirbelsäule mit Hilfe der Röntgenaufnahmen in den meisten Fällen erst ab einem Calciumverlust von 20-40% entdeckt werden kann (Adami et al., 1992; Genant et al., 1993). Die Skelettröntgenaufnahme dient im Rahmen der Osteoporosediagnostik insbesondere der Erfassung des Frakturstatus (Abb. 1.5). Wirbelsäulenaufnahmen in 2 Ebenen lassen typische Texturveränderungen der Wirbelkörper erkennen, wie z.B. die Betonung der vertikal verlaufenden Trabekel, die Impression der Grund- und Deckplatten und die Wirbelkörperfrakturen (Abb. 1.6).



Abbildung 1.5: Osteoporotische Kompressionsfraktur im Bereich der Lendenwirbelsäule mit 50%iger ventraler Höhenminderung der Wirbelkörpervorderkante (Boehm & Link, 2004).

Das Röntgenbild dient zudem der Differentialdiagnostik unterschiedlicher Osteopathien. Röntgenmorphologisch fassbare Veränderungen am proximalen Femur können durch Bestimmung des sog. *Singh*-Index Aufschluss über den Schweregrad der Osteoporose geben (Singh et al., 1970). Aufgrund ihrer Subjektivität und zahlreicher technischer Einschränkungen sind Röntgenaufnahmen zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung der Osteoporose allein nicht ausreichend.

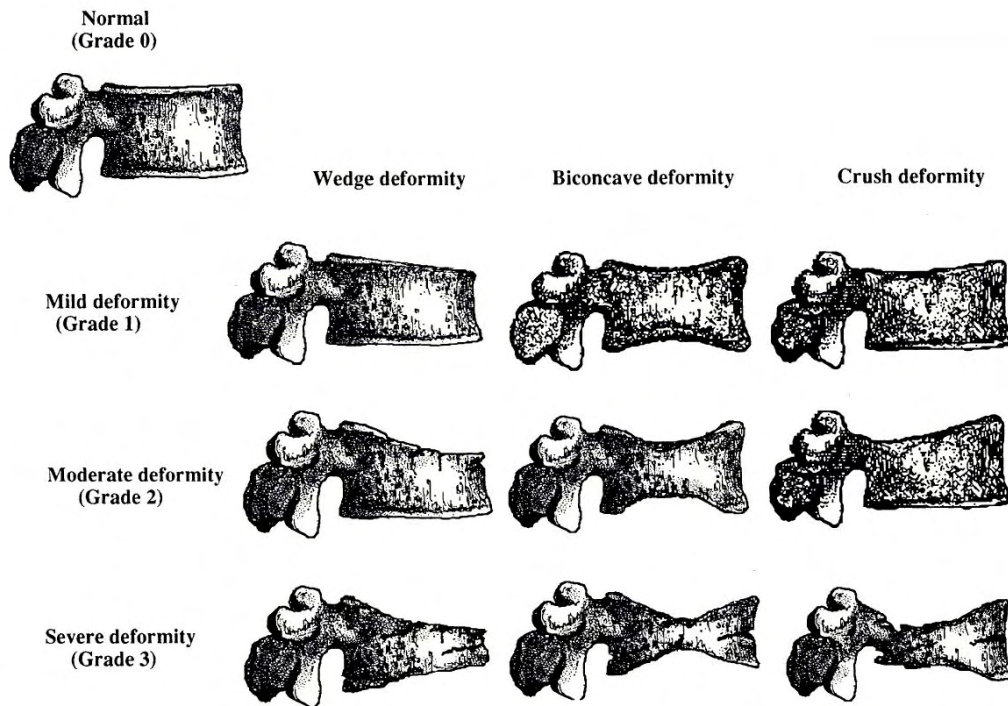


Abbildung 1.6: Schema zur semiquantitativen Einteilung der osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen nach Genant et al. (1993).

1.4.4 Absorptiometrie, DXA

Die Absorptiometrie gehört mit der Einenergie-Röntgen-Absorptiometrie (SXA, von engl. *single x-ray absorptiometry*) und der Zweienenergie-Röntgen-Absorptiometrie zu den nicht-invasiven Methoden der Osteodensitometrie (Abb. 1.7). Die DXA ist das in der klinischen Realität am weitesten verbreitete Verfahren für die Diagnostik der Osteoporose (Boehm & Link, 2004).



Abbildung 1.7: Osteodensitometrie durch Zweienenergie - Röntgen - Absorptiometrie (General Electric, 2004).

Die DXA beruht im Prinzip auf der Messung der Strahlungstransmission zweier separater Photonen-Energien (typischerweise 38 KeV und 70 KeV) durch ein Medium, welches bei vereinfachter Betrachtung aus zwei unterschiedlichen Komponenten (Knochen und Weichgewebe) zusammengesetzt ist. Aus der gemessenen Schwächung der Photonenflussrate I_x (Photonen/sec) beider Energieniveaus, der unabgeschwächten Photonenflussrate I (Photonen/sec) und dem linearen Schwächungskoeffizienten μ (cm^2/g) lässt sich gemäß dem *Lambert-Beer'schen* Gesetz der Mineralgehalt des Knochens (Knochenmasse pro Knochendichte in g/cm^2) errechnen. Gemäß WHO-Kriterien wird die Knochendichte als T-Score ausgedrückt, der sich auf das Vielfache der Standardabweichung vom Referenzwert einer jungen, geschlechtsgleichen Normalpopulation bezieht. Der T-Score bezieht sich nur auf die Dichtemessung mit der DXA-Methode an der LWS und an der Hüfte der Frau und dient der Einschätzung des Frakturrisikos. Für die Bestimmung der femoralen Knochendichte befindet sich der Patient in Rückenlage. Mit einer Schienungsvorrichtung werden die Knie des Patienten typischerweise um 25° nach innen rotiert (Hagiwara et al., 1994). Die gesamte Untersuchungsprozedur dauert etwa 6 bis 15 Minuten. Die Auswertung der Knochendichte erfolgt in definierten Abschnitten des proximalen Femur, sog. *Regions of Interest* (ROI). Zu den meistverbreiteten ROIs zählen der Schenkelhals, die Trochanter- und Schaftregion, das *Ward'sche* Dreieck sowie die *Total Hip* ROI, welche die Fläche aller vorgenannten ROIs einschließt. Prothetische Materialien und chirurgische Implantate stellen die häufigste Fehlerquelle dar. Wegen der projektiven Aufnahmetechnik der DXA führen Rotationsfehlstellungen, z.B. bei insuffizienter Patientenlagerung, zu einer Verfälschung der Meßergebnisse. Weitere Fehlerquellen stellen Gefäßverkalkungen und degenerative Gelenkverkalkungen dar, die zu einem fälschlich erhöhten Dichtewert führen (Boehm & Link, 2004). Analog werden bei posterior-anteriorer DXA-Messung der Wirbelsäule durch unerkannte Wirbelkörperfrakturen oder Kalküberlagerungen (z.B. Aortensklerose, Spondylose und Spondylarthrose) fälschlicherweise zu hohe Knochendichtewerten

verzeichnet. Eine Alternative wäre die laterale Wirbelsäulenmessung, die jedoch kontrovers diskutiert wird, oder besser die quantitative Computertomographie, die eine überlagerungsfreie Darstellung der Wirbelsäule ermöglicht (s.u.).

1.4.5 Quantitative Computertomographie (QCT)

Die quantitative Computertomographie (QCT) ist ein tomographisches Verfahren zur Messung der volumetrischen Knochendichte im trabekulären und kortikalen Knochen der Wirbelsäule (Abb. 1.8). Aufgrund des dreidimensionalen Meßprinzips ist die QCT das einzige klinisch etablierte Verfahren, mit dem selektiv die Dichte von Spongiosa oder Kortikalis an der Wirbelsäule erfasst werden kann. Die QCT eignet sich besonders zur Quantifizierung des vertebralen Frakturrisikos, des altersbedingten bzw. osteoporotischen Knochenverlustes oder der Zunahme der Knochenmasse unter Therapie. Da das trabekuläre Knochengewebe der Wirbelkörper am raschesten auf Mineralverlust bzw. auf therapeutische Gegenmaßnahmen reagiert, wird die QCT standardisiert an der LWS durchgeführt. Sie ist die klinische Methode, die Veränderungen des Knochens am frühesten zu erkennen vermag - allerdings mit geringerer Präzision als die DXA (Guglielmi & Lang, 2004).

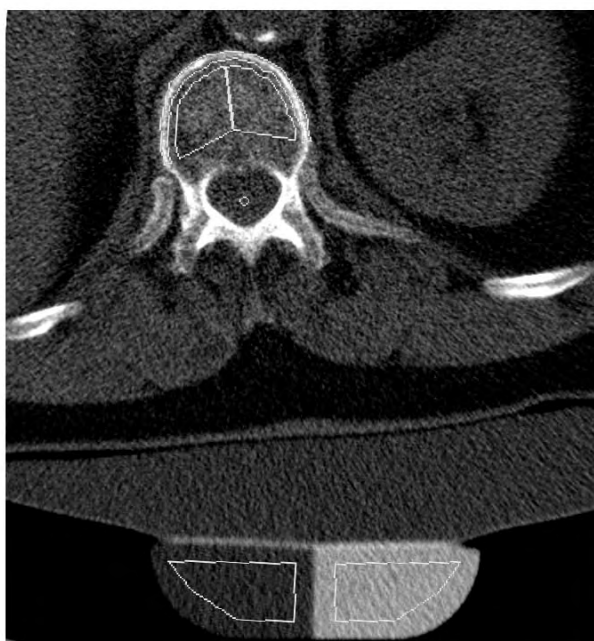


Abbildung 1.8: *Quantitative Computertomographie mit trabekulärer und kortikaler Auswerteregion der LWS sowie Auswerteregionen im Kalibrierphantom (Boehm & Link, 2004)*

1.4.6 Neuere diagnostische Verfahren

Quantitativer Ultraschall (QUS)

Ultraschall ist in der Medizin seit langem als primär bildgebendes Verfahren etabliert. In der industriellen Fertigung wird Ultraschall zur Materialprüfung eingesetzt, wobei hier nicht so sehr die Bildinformation, sondern vielmehr die Analyse der Schall-Leitfähigkeit zur quantitativen Erfassung bestimmter Materialeigenschaften im Vordergrund steht. Dieser Anwendungsbereich ist wiederum im Zusammenhang mit der Osteoporosediagnostik, die sich mit „Materialeigenschaften“ des Knochengewebes befasst, interessant (Glüer et al., 1999). Quantitativer Ultraschall unterscheidet sich technisch grundlegend von klinischen sonographischen Verfahren. Für die Osteoporoseuntersuchungen stehen spezielle quantitative Messparameter, die Knochen-Ultraschallgeschwindigkeit und die sogenannte Breitband-Ultraschall-Abschwächung zur Verfügung. Typischerweise wird als Messregion der Kalkaneus verwendet. Die Methode ist ein preisgünstiges diagnostisches Verfahren ohne Strahlenbelastung für den Patienten. Nachteil der Messmethode ist jedoch die ausschließlich auf das periphere Skelett eingeschränkte Anwendbarkeit (Glüer et al., 1994; Laugier et al., 1994).

Bildgebung des trabekulären Knochens, Texturanalyse

Die trabekuläre Mikrostruktur des Knochengewebes, also die Verstreungen und Verknüpfungspunkte des spongiösen Netzwerks, spielen eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit der strukturellen Integrität des Knochengewebes. Mit modernen Schnittbildverfahren (HR-CT, Micro-CT, HR-MRT) lassen sich Ortsauflösungen in der Größenordnung einzelner Trabekel erzielen (Boehm & Link, 2004) (Abb. 1.9).

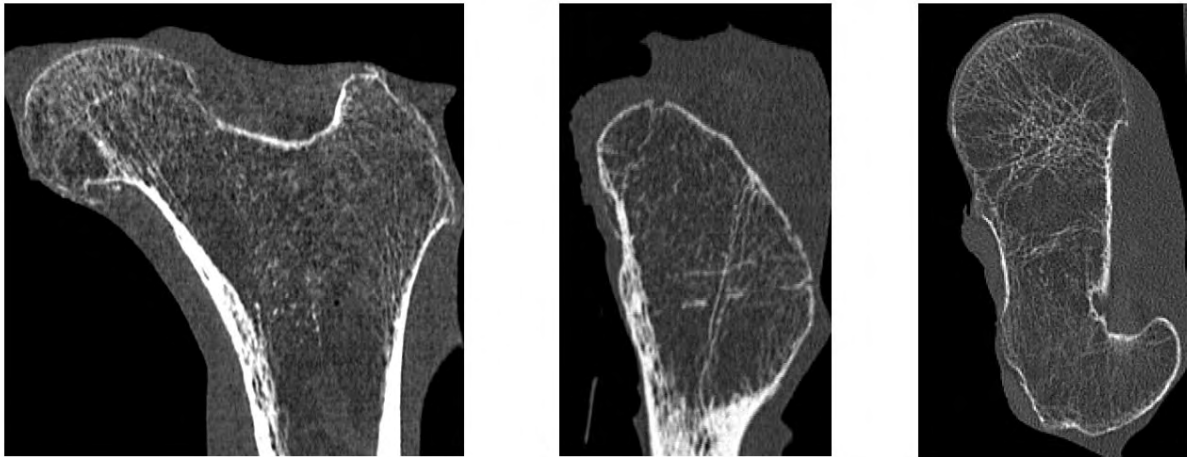


Abbildung 1.9: Hochauflösende Computertomographie eines proximalen Femurpräparates, Rekonstruktion in den drei Hauptprojektionsebenen (Boehm et al., 2005)

Die so erzeugten Bilddaten können durch geeignete quantitative Texturanalysealgorithmen weiter ausgewertet werden (Boehm et al., 2003; Mueller et al., 2006). Die Erforschung mikrostruktureller Einflussfaktoren befindet sich derzeit noch in einem Grundlagenstadium und steht zur breiten klinischen Anwendung wohl auch in absehbarer Zeit nicht zur Verfügung.

1.5 Therapie der Osteoporose

Therapeutischer Ansatzpunkt bei der Behandlung der Osteoporose ist der Erhalt oder die Steigerung des Mineralsalzgehaltes. Heute stehen pharmakologische Substanzen zur Verfügung, die den Knochenabbau hemmen oder die Knochenbildung fördern. Für die Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose existiert jedoch kein allgemeingültiges, eindeutig überlegenes Therapiekonzept.

Die Entscheidung hinsichtlich einer bestimmten Therapie sollte individuell unter Berücksichtigung des Lebensalters, der Symptomatik und des Erkrankungsstadiums getroffen werden. In Situationen, in denen ein hoher Stoffwechselumsatz (*high turnover*) vorliegt, sind vor allem Medikamente indiziert, die den erhöhten Knochenabbau hemmen. Hierzu zählen

Östrogen-Gestagen-Präparate, Kalzitonine und Bisphosphonate. Bei der *low turnover* Osteoporose sind insbesondere Medikamente, welche den Knochenaufbau stimulieren, z.B. Fluoride, wirksam. Allerdings wird der Einsatz von Fluoriden kontrovers diskutiert. Neben der knochenspezifischen Therapie sind begleitende Maßnahmen, wie Analgetikagabe, physikalische Therapie, Sturzprophylaxe und eine Änderung osteoporosefördernder Lebensgewohnheiten zindiziert.

1.5.1 Kalzium und Vitamin D

Der Effekt der Kalzium- und / oder Vitamin-D-Substitution liegt in der Verhinderung des Knochenmasseverlustes und einer Senkung der Frakturrate. Die empfohlenen Tagesdosen von Kalzium liegen für postmenopausale Frauen und Männer über 50 Jahre zwischen 1000 und 1500 mg. Für Vitamin D3 wird eine tägliche Zufuhr von 400-1000 IE empfohlen (Lehmann & Allolio, 1998). Aktive Vitamin-D-Metaboliten, wie Calcitriol und Alfacalcidol, können ebenfalls eingesetzt werden.

1.5.2 Parathormon (PTH)

Das Parathormon (PTH) stimuliert gleichzeitig die Bildung und die Resorption von Knochenmasse. Während eine dauerhaft erhöhte Konzentration des Parathormons im Serum mit einer negativen Knochenbilanz assoziiert wird (verringerte Knochenmineraldichte und erhöhtes Frakturrisiko bei primärem Hyperparathyreoidismus), wirkt eine intermittierende Gabe von Parathormon steigernd auf die Knochenmineralmasse und erhöht die mechanische Belastbarkeit in verschiedenen Tiermodellen (Rubin et al., 2002). Im Laufe der Behandlung von Patienten mit Wirbelbrüchen, denen täglich Dosen des rekombinanten N-terminalen Endes des humanen Parathormones subkutan verabreicht wurde, verringerte sich das Auftreten von Wirbelfrakturen um 60% (Neer et al., 2001).

1.5.3 Hormonersatztherapie

Eine effiziente Osteoporoseprophylaxe ist durch Östrogen / Gestagen-Hormonersatzpräparate möglich. Diese wirken sich zudem positiv auf das Lipidprofil aus und mindern perimenopausale Beschwerden. Nachteile der langjährigen Hormonsubstitution sind ein statistisch erhöhtes Risiko hinsichtlich der Inzidenz des Mammakarzinoms, sowie eine vermehrte Thromboseneigung. Vor Initiation der Hormonersatztherapie sollte demnach eine eingehende individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (Lehmann & Allolio, 1998). Nach Absetzen der Östrogentherapie setzt - wie in der natürlichen Menopause - eine Phase gesteigerten Knochenabbaus ein. Die protektiven Effekte der Hormonersatztherapie bestehen damit nur für die Dauer der Medikamenteneinnahme.

1.5.4 Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM)

Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM, von engl. *selective estrogen receptor modulator*) wirken als funktionelle Östrogenantagonisten und haben darüber hinaus auch noch Östrogen-analoge Wirkungen. Erwünschte Östrogenwirkungen auf Knochen- und Lipidstoffwechsel bleiben bei Behandlung mit den SERM erhalten, während unerwünschte Effekte wie Mastodynie, Ödemneigung und unregelmäßige Blutungen vermieden werden. Unter Einnahme des Antiöstrogens Raloxifen wurde in mehreren Studien eine anabole Wirkung auf die Knochendichte und eine Abnahme des Frakturrisikos nachgewiesen werden. Als weiterer positiver Effekt wird das Brustkrebsrisiko unter Raloxifentherapie reduziert (Lehmann & Allolio, 1998).

1.5.5 Kalzitonin

Kalzitonin bewirkt durch einen Anstieg der Knochendichte infolge Hemmung der Knochenresorption eine Reduktion vertebraler Frakturen (Chesnut et al., 2000). Der positive Effekt des Kalzitonins auf die Knochendichte lässt sich vor allem bei Patienten in der Phase

des *high turnovers* belegen. Unter länger dauernder Therapie kann - vermutlich aufgrund einer Downregulation der Rezeptoren oder der Bildung von Autoantikörpern - die Wirkung des Kalzitonins abnehmen (*Escape-Phänomen*) (Lehmann & Allolio, 1998). Neben der direkten Hemmung der Osteoklasten besitzt Kalzitonin eine zentral analgetische Wirkung und ist daher besonders in der Akuttherapie osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen indiziert (Pietschmann & Peterlik, 1999).

1.5.6 Bisphosphonate

Bisphosphonate besitzen als synthetische Analoga des anorganischen Pyrophosphats eine ausgeprägte Affinität zu Hydroxylapatit. Die Aktivität der Osteoklasten, ihre Rekrutierung, Differenzierung, Adhäsion und Funktion werden durch Bisphosphonate gehemmt (Lehmann & Allolio, 1998). Hierdurch wird der Knochenumsatz reduziert, was sich in einer positiven Knochenbilanz niederschlägt. Für Alendronat, ein Aminobisphosphonat, zeigte sich eine signifikante Steigerung der Knochendichte des Gesamtskelettes sowie eine Reduktion neuauftretender Frakturen an Wirbelkörpern, distalem Radius und im Bereich des Schenkelhalses (Pietschmann & Peterlik, 1999).

1.5.7 Fluoride

Fluoride beeinflussen über die Stimulation von Osteoblasten die Knochenmasse insbesondere im trabekulären Knochengewebe. Der therapeutische Nutzen von Fluoriden wird jedoch kontrovers diskutiert, da Zweifel an der biomechanischen Qualität des neu gebildeten Knochens bestehen. Hinsichtlich der Abnahme der Frakturinzidenz existieren widersprüchliche Studienergebnisse. Fluoride gelten daher nicht als Therapeutika der ersten Wahl (Lehmann & Allolio, 1998).

1.6 Morphologische Bildanalyse

1.6.1 Grauwert-codierte Bildinformation

Im Allgemeinen werden Bilder durch (Farb-)Intensitäten, die bestimmten Koordinaten zugeordnet sind, ausgedrückt. Die Intensitäten stellen hierbei in der realen Welt eine stetige Funktion der Ortskoordinaten dar (Roesenfeld & Kak, 1982). In der Praxis liegen Bildinformationen häufig in digitalisierter Form vor. Durch Digitalisierung wird jede Position auf ein Gitternetz abgebildet, dessen einzelnen Zellen der zugehörige Intensitätswert, ebenfalls in digitalisierter Form, zugeordnet wird. Dazu wird der im Originalbild vorhandene, stetige Intensitätsbereich auf eine vorgegebene Anzahl von Intensitätsstufen verteilt. Die extremste Form in diesem Zusammenhang ist die Binarisierung, die nur zwei Intensitätsstufen zulässt: schwarz bzw. Null oder weiß bzw. Eins.

1.6.2 Minkowski-Funktionale

In der morphologischen Bildanalyse werden S/W-Bilder aufgrund geometrischer und topologischer Eigenschaften durch bestimmte morphologische Maße, die eingangs erwähnten Minkowski-Funktionale (benannt nach *Hermann Minkowski* (Abb. 1.10), analysiert. Die Minkowski-Funktionale (MF) finden u.a. in den Materialwissenschaften und in der Astrophysik breite Anwendung, um die Topologie und Textur von Oberflächen oder die Verteilung der Materie in Galaxien zu beschreiben (Mecke et al., 1991; Mecke et al., 1994; Gott et al., 1999).

Unter dem Begriff *Topologie* versteht man einen Teilbereich der Mathematik, der sich mit den Eigenschaften geometrischer Körper (d. h. topologischer Räume) befasst, die durch Verformungen (sog. Homöomorphismen) nicht verändert werden (Hatcher, 2000). Dazu gehören das Dehnen, Stauchen, Verbiegen, Verzerren und Verdrillen eines Gegenstandes.



Abbildung 1.10: Hermann Minkowski (* 22. Juni 1864 in Aleksotas, damals Russland, heute Kaunas/Litauen; † 12. Januar 1909 in Göttingen) deutscher Mathematiker und Physiker. (Quelle: Stiftung Benedictus Gotthelf Teubner, Leipzig / Dresden / Berlin / Stuttgart).

In der mathematischen Topologie verwendet man die additiven Minkowski-Funktionale, um die Form und Konnektivität konvexer Körper durch skalare Größen zu beschreiben. Die Gesamtzahl der Funktionale, die zur vollständigen Beschreibung der topologischen Eigenschaften benötigt werden, liegt um eins höher als die Dimensionalität des Objektes (Michielsen & DeRaeth, 2000). In Hinblick auf die geometrische Interpretation der MF eines Objektes im zweidimensionalen Raum (in diesem Fall die Menge der Pixel eines digitalen Bildmusters), ist das erste Funktional proportional zur Fläche, das zweite proportional zum Umfang und das dritte proportional zur Euler-Zahl χ . Letztere ist definiert als die Summe der Anzahl zusammenhängender Komponenten in einem Binärbild abzüglich der Anzahl von „Löchern“. Die Ermittlung der MF gestaltet sich verhältnismäßig einfach und erfordert nur geringen Rechenaufwand. Nach Michielsen & DeRaeth (2000) lassen sich die Funktionale durch Kenntnis der „offenen“ Kanten und Ecken eines binarisierten Bildmusters anhand einfacher Formeln bestimmen:

- (1) $Fläche = Anzahl\ weißer\ Pixel$
- (2) $Umfang = -4 * Fläche + 2 * Anzahl\ "offener"\ Kanten$
- (3) $Euler-Zahl = Fläche - Anzahl\ "offener"\ Kanten + Anzahl\ "offener"\ Ecken.$

Unter *offenen* Kanten/Ecken versteht man hierbei solche, die nicht mit benachbarten Zellen bzw. Pixeln geteilt werden (Abb. 1.11). Nach der Berechnung der Funktionale folgt in der morphologischen Bildanalyse als nächster Schritt die Analyse ihres Verhaltens bei Variation von einem oder mehreren Kontrollparametern. Dieses Vorgehen hat sich als sehr nützlich u.a. im Zusammenhang mit der morphologischen Charakterisierung poröser Medien, komplexer Flüssigkeiten und der Materieverteilung des Universums erwiesen (Mecke et al., 1994).

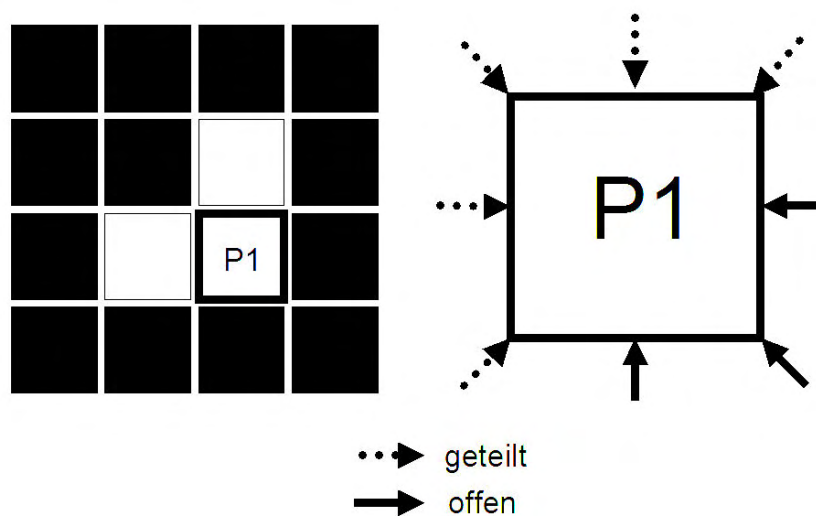


Abbildung 1.11: Für jedes „Objekt“-Pixel (weiße Zelle) wird die Anzahl an „offenen“ Kanten und Ecken bestimmt. Eine offene Kante bzw. Ecke wird nicht mit benachbarten Pixeln geteilt. Im obigen Beispiel hat der Pixel P1 zwei Nachbarn, die zwei Kanten und drei Ecken mit P1 teilen. P1 hat entsprechend drei offene Kanten und eine offene Ecke.

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 Patienten

Das Studienkollektiv umfasst 30 post-menopausale Patientinnen der Unfallchirurgischen Klinik der LMU im Alter von $73,9 \pm 10,3$ Jahren, die im Zeitraum von Dezember 2005 bis April 2006 an unserem Institut eine Knochendichtemessung erhalten haben. Bei 15 Patienten ($75,6 \pm 11,5$ J.) lag eine Fraktur des proximalen Oberschenkels vor, die zuvor durch konventionelle Bildgebung gesichert worden war. Alle Patientinnen wurden innerhalb der ersten Woche nach dem Trauma einer Knochendichtemessung durch DXA zugeführt. Im Fall der Frakturpatienten erfolgte die Messung an der kontralateralen, intakten Hüfte. Bei keiner der Patientinnen war jemals zuvor die Diagnose einer Osteoporose gestellt oder eine entsprechende Therapie eingeleitet worden. In der Gruppe ohne Femurfraktur ($72,6 \pm 9,6$ J.) lag bei sieben Patientinnen ein knöchernes Trauma der oberen Extremität vor, in einem weiteren Fall erfolgte die stationäre Aufnahme zur Behandlung einer Talusfraktur. Basierend auf den anamnestischen Angaben konnte für letztere Patientengruppe ein adäquates Trauma als Ursache der extrafemoralen Frakturen ermittelt werden. In der Gruppe mit Hüftfraktur war in 9 Fällen die linke, in 6 Fällen die rechte Seite betroffen. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten einen durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von $23,7 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$ (ohne Hüftfraktur: $24,4 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$, mit Hüftfraktur: $23 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$).

Da es sich um die retrospektive Analyse ausschließlich klinisch indizierter Untersuchungen handelt, steht die vorliegende Arbeit im Einklang mit den derzeit geltenden ethischen Grundsätzen der Medizinischen Fakultät der LMU. Ein explizites Votum der Ethikkommission war somit nicht erforderlich.

2.2 Messung der Knochendichte

Die diagnostische Aufarbeitung der Patientinnen schloss u.a. die Messung der Knochendichte durch DXA unter Verwendung eines klinischen Fächerstrahl-Scanners (*GE Lunar Prodigy, GE Lunar Corporation, Madison, Wisconsin 53717 USA*) ein (Abb. 2.1).

Das in der vorliegenden Studie verwendete DXA-Gerät hat folgenden Aufbau: die Photonenstrahlung wird durch eine Röntgenröhre mit einer rotierenden Anode aus Wolframlegierung erzeugt. Über dieser befindet sich ein schlitzförmiger Kollimator zur Erzeugung einer fächerförmigen Anordnung der Strahlung (fan beam). Durch einen K-Kanten-Filter werden zwei unterschiedliche Energieniveaus erzeugt. Die Detektoren sind in zwei Reihen (für die höher- und niederenergetischen Photonen) linear angeordnet. Die Detektoren für die höherenergetische Strahlung werden zusätzlich durch einen Kupfermantel bedeckt, um die niederenergetischen Strahlen herauszufiltern.

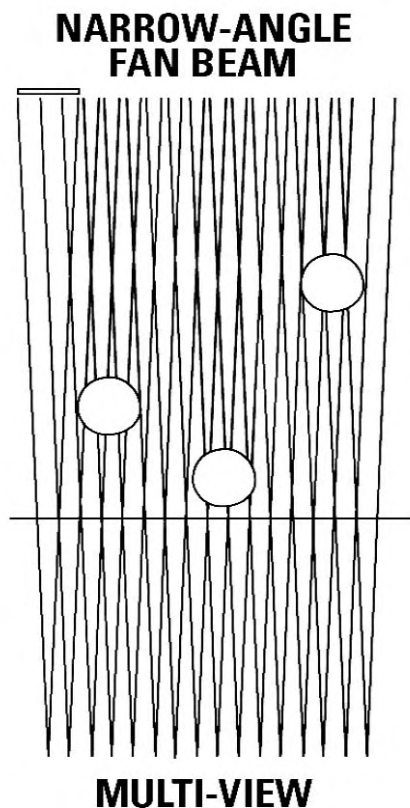


Abbildung 2.1: Durch die Engwinkel-Fächerstrahltechnik wird die projektionsbedingte Verzerrung der geometrischen Dimensionen im Sinne eines Vergrößerungseffektes reduziert. Der sog. „TrueView“-Rekonstruktionsalgorithmus erfasst die wahre Tiefenlage des Knochens im Bindegewebe und bestimmt akkurat die Knochenmineraldichte, Größe und geometrischen Dimensionen (Follett, 2004).

Die Maximalenergie beträgt 22 keV und erfolgt mit 5 mA. Für die Auswertungen wurde die Software *Encore 2005, Version 9* verwendet, welche die automatische Segmentierung und die Positionierung der ROIs sowie der Hüftachse vornimmt. Die BMD wurde in fünf standardisierten ROIs (Schenkelhals, Trochanter, Schaft, Ward'sches Dreieck und *Total Hip*) ermittelt (Abb. 2.2).

Die Qualitätskontrolle des Gerätes erfolgte durch tägliche Messungen eines gerätespezifischen Phantoms aus Hydroxylapatit und einer wöchentlichen Messung eines Aluminiumphantoms. Alle Messungen ergaben einen Variationskoeffizienten (CV%) von $< 2\%$.

2.3 Topologische Analyse der Grauwertverteilung in den Knochendichtescans

2.3.1 Vorverarbeitungsschritte

Die Scan-Bilder haben eine Breite von 17,1 cm bei variabler Länge zwischen ca. 12 und 22 cm (Darstellung als 24-Bit-Bitmaps). Durch Verwendung der in die *Encore*-Software integrierten Exportfunktion konnten die Scan-Bilder im Format JPEG auf einen Wechseldatenträger überspielt werden.

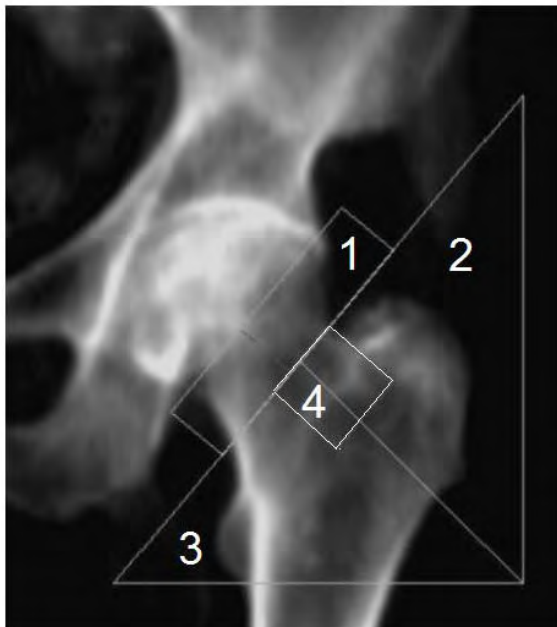


Abbildung 2.2: Darstellung der Messregionen am proximalen Femur (Originalaufnahme einer Patientin): Schenkelhals (1), Trochanter (2), Schaft (3) und Ward'sches Dreieck (4).

Die weitere Verarbeitung des exportierten Datenmaterials erfolgte auf einem Windows-basierten PC-Rechnersystem. Der proximale Femur wurde mit einer standardisierten Schwellwertmethode für alle Bilddatensätze segmentiert (Abb. 2.3).

Die Anteile des Beckenskelettes wurden unter Verwendung eines frei erhältlichen, PC-basierten Bildbearbeitungsprogrammes (*ImageJ 1.29x*, National Institute of Health / USA) graphisch entfernt.

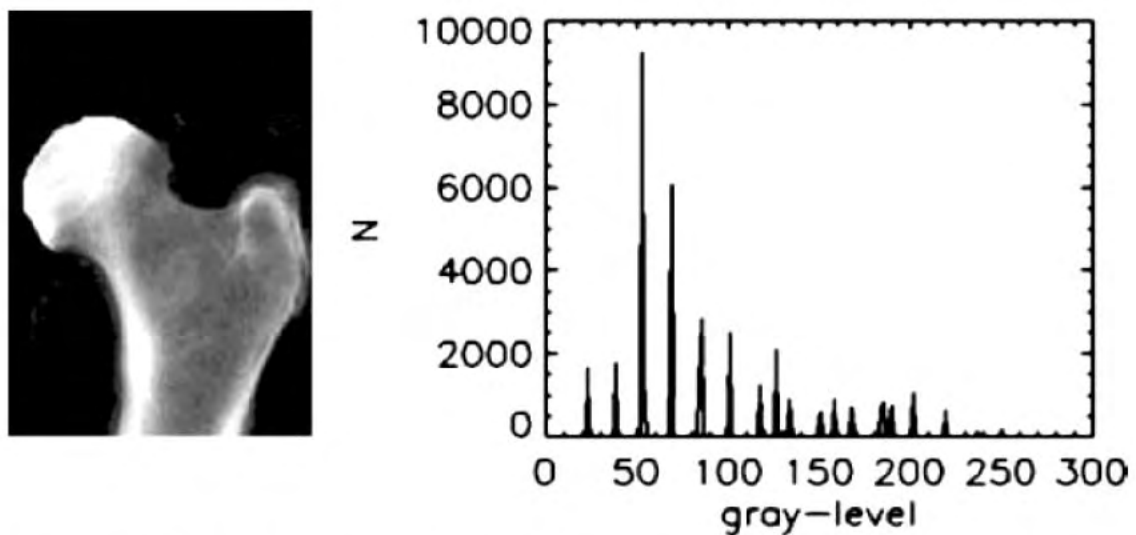


Abbildung 2.3: Knochendichte-Scan des linksseitigen Femurs einer Patientin mit Fraktur des kontralateralen Hüftgelenkes und korrespondierende Histogrammdarstellung der Grauwertverteilung des Bildes. Die pelvinen Strukturen wurden in einem Vorverarbeitungsschritt graphisch entfernt.

2.3.2 Topologische Grauwertanalyse

Grauwertabhängige Berechnung der Minkowski-Funktionale

Die Minkowski-Funktionale sind primär für binarisierte Objekte bzw. Muster definiert. Liegt ein Datensatz mit einer spektralen Grauwertverteilung vor, wie im Fall der Scan-Bilder des proximalen Femurs, besteht durch einen Kunstgriff dennoch die Möglichkeit, die MF als Funktion des Intensitätswertes auszudrücken. Dies wird durch Einführung eines variablen Schwellwertes erreicht, der schrittweise durch das gesamte Grauwertspektrum geführt wird und die Objektpixel von den Hintergrundpixeln trennt (Abb. 2.4). Werden zu jedem dieser

Binarisierungsschritte die Funktionale berechnet, ergibt sich ein für das entsprechende Bildmuster charakteristischer spektraler Kurvenverlauf, etwa vergleichbar einem „topologischen Fingerabdruck“ (Abb. 2.5).

In der vorliegenden Arbeit wurden die MF als Funktion in Abhängigkeit von der Grauwertintensität für 100 Schwellwerte berechnet, wobei die Pixel mit Grauwerten oberhalb des jeweiligen Schwellwertes als „Objekt“, die darunter als „Hintergrund“ interpretiert wurden.



Abbildung 2.4: Vorsegmentierter Bilddatensatz eines proximalen Femurs, welcher mit vier verschiedenen Schwellwerten binarisiert wurde. Die weißen Pixel entsprechen hierbei den „Objekt“-Pixeln, die schwarzen den „Hintergrund“-Pixeln. Die Minkowski-Funktionale werden entsprechend dem Algorithmus von Michielsen & DeRaeth. (2000) durch Auszählung der „offenen“ Kanten und Ecken der Objekt-Pixel berechnet (siehe Kapitel 1.6.2).

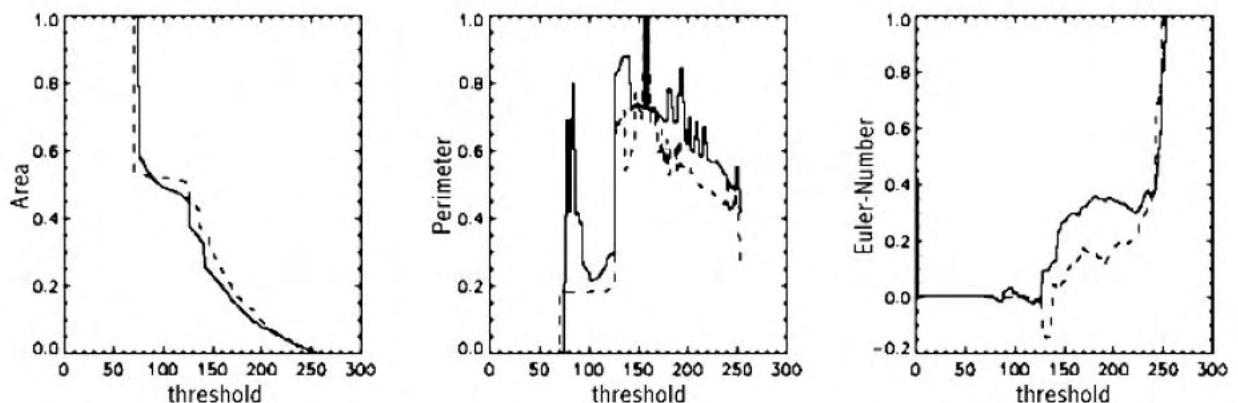


Abbildung 2.5: Auftragung der drei Minkowski-Funktionale zweier Patientinnen mit ähnlicher Knochendichte in Abhängigkeit von der Grauwertschwelle. (gestrichelte Linie = Patientin mit Hüftfraktur, BMD = 0,32 mg/cm²; durchgezogene Linie = Patientin ohne Fraktur, BMD = 0,55 mg/cm²).

Optimierung des Parameters MF2D

Zu jedem Bildmuster eines DXA-Scans existierten jeweils drei MF-Spektren, die zusammen einen 300-dimensionalen Zustandsvektor (drei MF mit à 100 Schwellwerten) darstellen. Um zu jedem Bildmuster eine einzige, die Topologie beschreibende skalare Größe zu bestimmen, kam ein spezieller Optimierungsalgorithmus unter Verwendung variabler Filtereinstellungen, sog. „sliding windows“ zum Einsatz (Abb. 2.6). Dieser Algorithmus bestand aus der Einführung dreier Filter-„Fenster“, mit denen aus der spektralen Information der drei Funktionale eine charakteristische Größe (MF2D) extrahiert werden konnte, welche eine optimale Diskriminanz zwischen Patientinnen mit und ohne Hüftfraktur erlaubte. Die am besten geeignete Position und Breite der jeweiligen Fenster wurde unter Verwendung eines verallgemeinerten *Monte-Carlo*-ähnlichen Optimierungsverfahrens ermittelt, bei dem mehrere tausend zufällig gewählte Filtereinstellungen auf die Daten angewendet wurden (Berg, 2004; Robert & Casella, 2004). Jedes Fenster hatte hierbei eine Mindestbreite von 15 Schwellwertstufen. Als Kriterium für die Trennschärfe der jeweiligen Filterkombination wurde durch ROC-Analyse die Fläche unter der Kurve (AUC von engl. *area-under-the-curve*) bestimmt. Die Fenstereinstellung mit dem höchsten AUC-Wert wurde schließlich für die Analyse verwendet.

MF2D ist proportional zur Integralsumme der *Fläche(i) ... Fläche(j)*, *Umfang(k) ... Umfang(l)* und *Euler-Zahl(m) ... Euler-Zahl(n)*, wobei die Indizes $i \dots n$ den Wert des zugehörigen MF am Schwellwert $i \dots n$ repräsentieren. Die Abschnitte der MF-Spektren, die durch die Indizes i und j , ..., m und n begrenzt werden, können als „Fenster“ mit variabler Breite und Position aufgefasst werden.

Die Größe MF2D wurde für jeden einzelnen Patienten mit exakt derselben Filtereinstellung gewonnen wie alle anderen Fälle des Kollektives.

MF2D stellt eine optimierte skalare Größe dar, welche Information aus allen drei MF umfasst. Obwohl das erste und zweite MF zunächst die Einheit einer Fläche bzw. Länge haben, trägt der Parameter MF2D aufgrund seiner komplexen Synthese keine definierte physikalische Einheit.

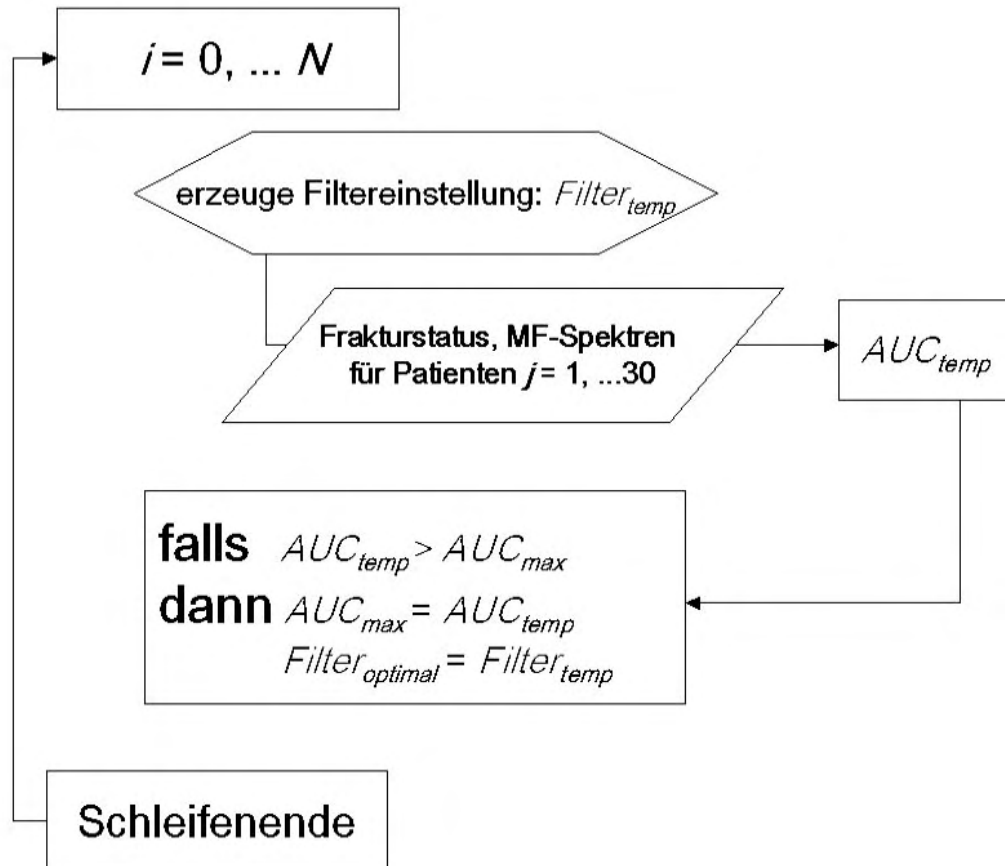


Abbildung 2.6.: Schematische Darstellung des iterativen Prozesses zur Erzeugung einer Filtereinstellung $Filter_{optimal}$ für optimale Separation zwischen den Patientinnen mit Fraktur der Hüfte und der Kontrollgruppe. Es werden nach einer verallgemeinerten „Monte-Carlo“-Methode N temporäre Filtereinstellungen $Filter_{temp}$ generiert, mit denen jeweils die ROC-Analyse durchgeführt wird. Ist die Fläche unter der Kurve AUC_{temp} größer als alle vorherigen, wird der aktuelle AUC-Wert als Marge AUC_{max} für die folgenden Iterationsschritte mitgeführt.

2.4 Statistische Auswertung

2.4.1 Mittelwerte, statistische Tests

Für beide Patientengruppen wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen verschiedener Parameter bestimmt. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen wurde mit dem *Student's t-Test* bei einer Signifikanzschwelle von 95% berechnet.

Die Korrelation zwischen der topologischen Metrik MF2D und der Knochendichte wurde in Form des Korrelationskoeffizienten nach *Pearson* in Verbindung mit einem zweiseitigen *Student's t-test* berechnet. Die statistische Signifikanz des Unterschiedes der Flächen unter den ROC-Kurven (s. Abschnitt 2.4.2) wurde durch den Test nach *DeLong* (1988) überprüft.

Zur statistischen Analyse der Daten wurden die Programmpakete *SPSS 10.0.7* (*SPSS Inc., Chicago / Illinois, USA*) und *IDL 6.2* (*Research Systems Inc., Boulder / Co, USA*) verwendet.

Die Visualisierung und weitere Verarbeitung der Bilddaten erfolgte durch selbständig erstellte Softwarelösungen, die in IDL und C++ (*Dev-C++ Version 4, Bloodshed Software*) realisiert wurden.

2.4.2 Receiver Operating Characteristic (ROC)

Die Receiver Operating Characteristic (ROC) – Kurve ist eine Methode zur Bewertung und Optimierung von Analyse-Strategien (Metz, 1978). Die ROC-Kurve stellt die Abhängigkeit der Effizienz von der Fehlerrate dar. Sie ist eine Methode zur Grenzwertoptimierung, wie z.B. bei einem dichotomen Merkmal – in unserem Fall der Frakturstatus.

Für jeden möglichen Grenzwert werden die resultierenden relativen Häufigkeitsverteilungen ermittelt und die jeweils zugehörige Spezifität (S_p) und Sensitivität (S_n) berechnet (Abb.2.5):

$$(4) \quad S_p = TN / (TN + FN)$$

$$(5) \quad S_n = TP / (TP + TN)$$

wobei TP [TN] die Anzahl der korrekt [falsch] klassifizierten Merkmalsträger und H_t [H_f] die Anzahl der korrekt [falsch] klassifizierten Fälle ohne das entsprechende Merkmal repräsentiert.

In einem Diagramm mit der Ordinate *Sensitivität* (= relative Häufigkeit aller richtig positiven) und Abszisse *1 - Spezifität* (= relative Häufigkeit aller falsch positiven) werden die Wertepaare aufgetragen. Es resultiert im günstigen Fall eine parabelartige Kurve. Das theoretische Optimum des Testgrenzwerts ermittelt man dann aus dem Kontaktpunkt einer 45° ansteigenden Tangente mit der ROC-Kurve, sofern die Achsen einheitlich skaliert wurden. Zeichnet man die Testwerte (beispielsweise in Abhängigkeit von der falsch positiv - Rate) in das gleiche Diagramm, findet sich der Grenzwert als Lot des Kontaktpunktes der Tangente auf die Testwertekurve.

Ein Maß für die Güte des Tests ist die Fläche unter der ROC-Kurve (*Area Under the Curve, AUC*). Die Fläche kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt.

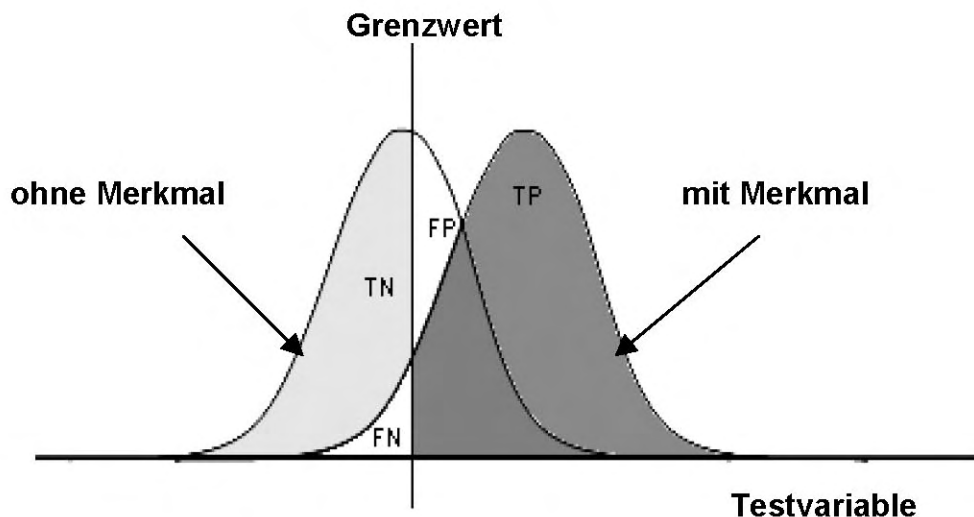


Abbildung 2.5: Zwei normalverteilte Populationen, in unserem Fall Patienten ohne und mit Femurfrakturen, haben bezüglich einer Testvariablen (z.B. Knochendichte BMD) überlappende Spektren. Zu jedem Grenzwert existiert daher eine Anzahl TP [TN] richtig positiver [negativer] bzw. FP [FN] falsch positiver [negativer] Klassifikationen.

2.4.3 Diskriminanzanalyse

In der vorliegenden Arbeit wurde die sog. *Diskriminanzanalyse* zur Schätzung der Vorhersagekraft von BMD und MF2D hinsichtlich des Frakturstatus eingesetzt.

Die Diskriminanzanalyse wird verwendet, um den Wert von abhängigen kategorischen Variablen in Bezug auf einen oder mehrere Prädiktoren zu modellieren (Huberty, 1994). Bei einer vorgegebenen Anzahl unabhängiger Variabler zielt die Diskriminanzanalyse darauf ab, eine lineare Kombination jener Variablen zu finden, die eine optimale Trennung zwischen den vorgegebenen Gruppen erlaubt. Diese Linearkombinationen werden als *Diskriminanzfunktionen* bezeichnet. Das Verfahren wählt die erste Funktion, welche eine zunächst optimale Trennung der Gruppen ermöglicht. Im Folgenden wird eine zweite Funktion, welche sich komplementär zu ersten verhält und zugleich die Gruppenseparation verbessert, gewählt. Nach diesem Prinzip werden sukzessive weitere Funktionen hinzugefügt, bis eine maximale Anzahl erreicht wird, welche durch die Anzahl der Prädiktoren und Kategorien der abhängigen Variablen vorgegeben ist.

Die Diskriminanzanalyse verwendet Tabellen für das sog. *Wilks'sche Lambda* zur Ermittlung der Güte des Diskriminanzmodells. Das Wilks'sche Lambda ist ein Maß dafür, wie genau jede einzelne Funktion die Fälle in Gruppen unterteilt. Sein Wert entspricht dem Anteil der gesamten Varianz der Diskriminanzergebnisse, welcher nicht durch die Differenzen der Gruppen untereinander erklärt wird. Der Lambda-Wert verhält sich hierbei umgekehrt-proportional zum diskriminatorischen Potential der Funktion.

2.4.4 Kreuzvalidation

Da die Studie eine verhältnismäßig geringe Anzahl an Datensätzen umfasste, konnte keine sinnvolle Unterteilung in eine Trainings-, Test- und Validierungsgruppe erfolgen. Mit der sog. *Kreuzvalidation* (engl. *cross validation*, *CV*) existiert jedoch eine verlässliche statistische Evaluationsmethode, die auch auf kleinere Fallzahlen anwendbar ist (Eriksson et al., 2000;

Stone, 1977). Die CV ist ein Verfahren, welches die Generalisierbarkeit eines statistischen Klassifikators abschätzt. Man ermittelt hierzu die Standardabweichungen zweier oder mehrerer Parameter (im Fall der vorliegenden Studie die mittlere Fläche unter der ROC-Kurve für BMD und MF2D), wodurch ein direkter Vergleich der Stabilität bzw. Robustheit der Parameter ermöglicht wird. Die extremste und einfachste Form der Kreuzvalidation ist die sog. “*leave-one-out*”-Validation (LOO), die ein elegantes Validationsverfahren bei extrem limitierter Datenmenge darstellt. Aus einer Gesamtzahl von n Datensätzen werden durch Fortlassen jeweils eines der originären Datenelemente n disjunkte Untereinheiten oder *Modelle* erzeugt, die $n-1$ Elemente umfassen. Der Schätzwert der n -fachen Kreuzvalidation einer vorgegebenen statistischen Größe ergibt sich aus dem Mittelwert der entsprechenden Größe über alle n Modelle. Das Grundprinzip der LOO besteht darin, alle Einzeldaten der Gesamtmenge gleichzeitig für Training, Test und Validation einzusetzen. Das Ergebnis der Analyse gibt Aufschluss über die statistische Stabilität eines Parameters. In dieser Studie wurde die LOO für den Vergleich zwischen der Performance des topologischen Parameters MF2D und der Knochendichte herangezogen. Bei ähnlicher Standardabweichung für die Fläche unter der jeweiligen ROC-Kurve beider Methoden kann eine vergleichbare Stabilität bzw. Robustheit angenommen werden.

2.4.5 Reproduzierbarkeit der Daten

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und unter strahlenhygienischen Gesichtspunkten wurde auf die Mehrfachuntersuchung einzelner Patientinnen zur Ermittlung der Reproduzierbarkeit der Knochendichtemessungen verzichtet, zumal der Einfluss der Patientenlagerung auf das Ergebnis in der Literatur hinlänglich abgehandelt wurde. Um den Genauigkeitsfehler zu bestimmen, welcher mit den manuellen Arbeitsschritten mit Ausnahme der Patientenlagerung verknüpft ist, wurden alle interaktiven Prozeduren an fünf Bilddatensätzen fünfmalig durchlaufen und die relevanten statistischen Größen ausgewertet.

3 ERGEBNISSE

3.1 BMD, T-Wert

Die Knochenmineraldichte lag bei den Patientinnen mit Hüftfraktur im Mittel bei $0,67 \pm 0,12$ g/cm², im Vergleichskollektiv bei $0,77 \pm 0,18$ g/cm² ($p = 0,272$) (Tab. 3.1). Die Fläche unter der ROC-Kurve für die korrekte Differenzierung von Patientinnen mit Hüftfraktur und der Kontrollgruppe betrug für die BMD 0,72 ($p = 0,04$) (Abb. 3.1).

Entsprechend der WHO-Definition der Osteoporose, welche auf dem T-Wert basiert, wurde bei drei Patientinnen eine normale Knochenmineraldichte festgestellt, bei 12 Patienten lag eine Osteopenie vor und in 15 Fällen bestand eine Osteoporose. Frakturen der Hüfte traten in 8 Fällen bei Patienten mit Osteoporose und in 7 Fällen mit Osteopenie auf.

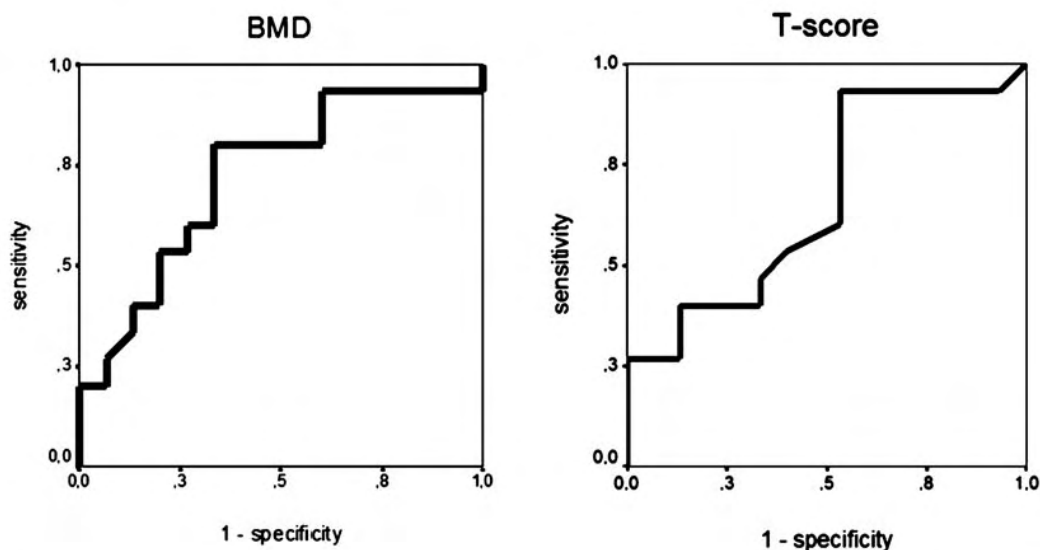


Abbildung 3.1: ROC-Kurven für die densitometrischen Parameter BMD und T-Wert. Die Fläche unter der Kurve für korrekte Differenzierung zwischen Frakturpatienten und der Kontrollgruppe basierend auf dem BMD-Wert [T-Wert] ergibt sich zu 0,72 ($p = 0,04$) [0,63 ($p = 0,23$)].

Keine der Patientinnen mit normaler Knochendichte gehörte zur Frakturgruppe. Der mittlere T-Wert der Frakturpatienten betrug $-2,77 \pm 0,9$ Standardabweichungen, in der Vergleichsgruppe lag er bei $-2,09 \pm 1,22$ Standardabweichungen (Tab. 3.1). Die Fläche unter der ROC-Kurve für die korrekte Differenzierung zwischen Frakturpatienten und der Kontrollgruppe basierend auf dem T-Wert war 0,63 ($p = 0,23$).

3.2 Topologischer Parameter MF2D

Es lag keine statistisch relevante Beziehung zwischen der Knochendichte BMD [dem T-Wert] und der Metrik MF2D vor ($R^2 = 0,045$, $p = 0,262$) [$R^2 = 0,019$, $p = 0,42$] (Abb. 3.2). Für die Patienten mit normaler Knochendichte wurde im Mittel ein MF2D von $-84,7 \pm 98,5$ errechnet, bei osteopenen Patienten lag der Wert bei $-2,4 \pm 27,8$ und bei den als osteoporotisch eingestuften Patienten betrug MF2D $-29,5 \pm 80,3$.

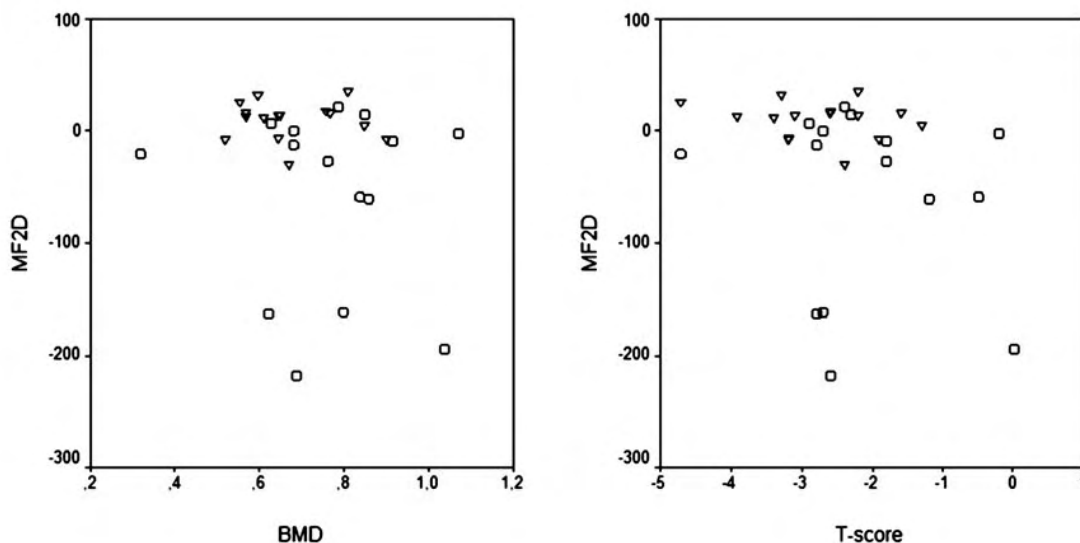


Abbildung 3.2: Streudiagramme für die Beziehung zwischen dem Parameter MF2D und den densitometrischen Größen BMD und T-Wert. Es liegen keine statistisch relevanten Korrelationen vor.

	alle (n = 30)	ohne Fraktur (n=15)	mit Fraktur (n = 15)	Signifikanz
Alter	74,08 ± 10,53	72,61 ± 9,59	75,55 ± 11,54	p = 0,506
BMI	23,69 ± 3,29	24,4 ± 2,90	23,02 ± 3,62	p = 0,251
BMD	0,72 ± 0,16	0,77 ± 0,18	0,67 ± 0,12	p = 0,273
T-Wert	-2,43 ± 1,11	-2,09 ± 1,22	-2,77 ± 0,90	p = 0,345
MF2D	-24,35 ± 68,06	-58,7 ± 82,29	10,04 ± 17,02	p < 0,001

Tabelle 3.1: Deskriptive Statistiken für alle Patienten, für Patienten ohne und mit Frakturen des proximalen Femur: Alter, Body-Mass-Index (BMI), Knochenmineraldichte (BMD), T-Wert und MF2D. In der rechten Spalte sind die p-Werte für die statistische Signifikanz der Unterschiede eingetragen.

Wenn Fraktur- und Kontrollgruppe verglichen werden, lag der mittlere MF2D-Wert bei den Patienten mit Hüftfraktur bei $10,04 \pm 17,2$ gegenüber $-58,7 \pm 82,29$ bei den Vergleichsfällen (Tab. 3.1). Die Fläche unter der ROC-Kurve für die korrekte Differenzierung zwischen Frakturpatienten und der Kontrollgruppe betrug für MF2D 0,85 ($p = 0,001$) (Abb. 3.3). Der Unterschied in den AUC-Werten erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0.1$).

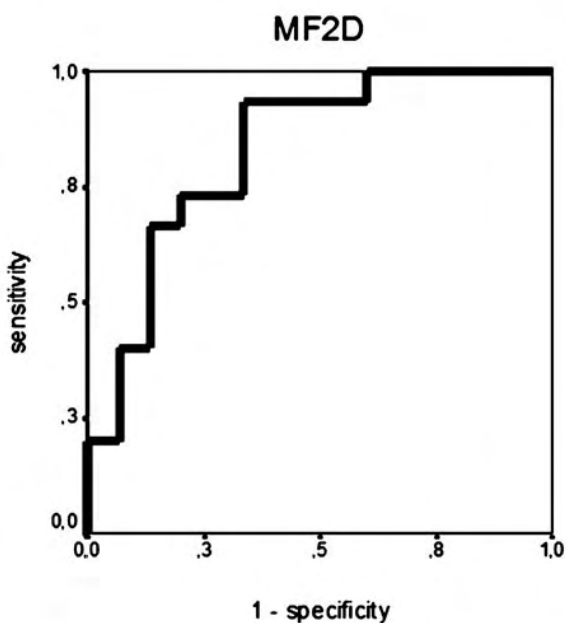


Abbildung 3.3: Die Fläche unter der Kurve für korrekte Differenzierung zwischen Patientinnen mit Hüftfraktur und der Kontrollgruppe basierend auf dem topologischen Parameter MF2D ergibt sich zu 0,85 ($p = 0,001$).

3.3 Kreuzvalidation

Die Kreuzvalidation durch *leave-one-out*-Kreuzvalidation ergab für MF2D einen durchschnittlichen AUC-Wert von 0,81 bei einer Standardabweichung von 0,021. Im Vergleich hierzu lag die AUC der Knochenmineraldichte bei 0,58 mit einer Standardabweichung von 0,022. Die Robustheit bzw. Stabilität beider Parameter lag damit in der gleichen Größenordnung.

3.4 Diskriminanzanalyse

Das Wilks'sche Lambda für BMD [MF2D] betrug 0,91 ($p = 0,103$) [0,74 ($p = 0,004$)], für die Kombination aus beiden Prädiktoren zusammen lag der Lambda-Wert bei 0,696 ($p = 0,008$). Im Einzelnen ergab sich im Fall der alleinigen Verwendung der Knochenmineraldichte [des Parameters MF2D] eine korrekte Klassifizierung in 63% (70%) der Fälle, für das Kombinationsmodell ließ sich eine Steigerung auf 77% korrekt klassifizierter Fälle verzeichnen.

3.5 Abschätzung der Messgenauigkeit

Der Präzisionsfehler der manuellen Verarbeitungsschritte auf den Wert MF2D, welcher durch fünfmaliges Durchlaufen an fünf repräsentativen DXA-Abbildungen ermittelt wurde, betrug $0,8 \pm 0,05$ %. Aus in der Literatur publizierten Studien zur Präzision von DXA-Messungen ist bekannt, dass der mit der Patientenlagerung assoziierte Präzisionsfehler in einer Größenordnung zwischen 0,6 und 2,6% liegt (White et al., 2003).

4 DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde die Hypothese getestet, dass eine Unterscheidung zwischen Patientinnen ohne und mit Fraktur des proximalen Femurs auf der Basis topologischer Textureigenschaften der Mineraldichteverteilung auf DXA-Scan-Bildern möglich ist. Die Hypothese wurde bestätigt, da im Vergleich zu dem etablierten, densitometrischen Evaluationsverfahren ein statistisch signifikant stärkerer Zusammenhang zwischen dem neu definierten Parameter und dem Frakturstatus der untersuchten Patienten bestand.

4.1 Patientenkollektiv

Das Studienkollektiv umfasst 30 Patienten, die im Rahmen eines muskuloskelettalen Traumas in der Chirurgischen Klinik der LMU behandelt wurden. Entsprechend dem zum Zeitpunkt der Datensammlung geltenden Behandlungsschemas erfolgte innerhalb einer Woche nach stationärer Aufnahme eine Knochendichtemessung durch DXA. Nahezu alle Patienten hatten Knochenbrüche, sei es im Bereich der Hüfte oder an anderer Stelle im Bereich der oberen bzw. unteren Extremität. Im Zusammenhang mit der Zusammenstellung von Patienten- und Kontrollgruppe könnte als mögliche Limitation angeführt werden, dass es sich bei letzterer ebenfalls um Individuen mit erhöhtem Frakturrisiko handelt. Anhand der anamnestischen Angaben ließ sich jedoch bei allen Mitgliedern der Kontrollgruppe ein adäquates Trauma als Ursache der Knochenbrüche belegen. Dennoch sollte in nachfolgenden, vorzugsweise prospektiv ausgerichteten Studien auf eine exakte Definition der Vergleichspopulation geachtet werden.

Die geringe Anzahl eingeschlossener Patienten stellt eine weitere relative Limitation der Studie dar. Es könnte argumentiert werden, dass ein Trainings- und eine Testkollektiv hätte

verwendet werden sollen. Jedoch konnte durch Kreuzvalidierung gezeigt werden, dass die Fläche unter der ROC-Kurve für das topologische Texturmaß und für die Knochendichte vergleichbare Variationen aufweisen und somit das neue Verfahren statistisch ähnlich stabil ist wie die etablierte Prozedur der ROI-basierten Knochendichteanalyse durch DXA. Insofern ist die vorliegende Arbeit als eine Pilotstudie aufzufassen, die dazu dient, die prinzipielle Machbarkeit der Methode zu belegen. Sie wird den Weg für größer angelegte Projekte bahnen, welche Parameter verwenden, die anhand der vorliegenden Patientendaten optimiert wurden. Bekanntermaßen wird die makroskopische Erscheinung knöcherner Strukturen durch eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren beeinflusst, zu denen u.a. auch Größe und Gewicht der Patienten gehören. Es kann vermutet werden, dass Adipositas einen signifikanten Effekt auf die Bildqualität in Hinblick auf das Rauschen hat, welche sich wiederum auf das Ergebnis der topologischen Analyse durch die Minkowski-Funktionale auswirkt. In der vorliegenden Studienpopulation wurde jedoch keine statistisch signifikante Differenz zwischen Fraktur- und Kontrollgruppe bzgl. *Body-Mass-Index* (BMI) beobachtet ($p = 0,27$), insbesondere gab es keine außergewöhnlich adipösen Patienten. Der Einfluss der Körpermasse bedarf in Zukunft bei entsprechender Kollektivgröße einer systematischen Analyse.

4.2 Fraktur-Modell

Die grundlegende Intention war es, mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie zu demonstrieren, dass der Informationsgehalt der DXA-Scans größer ist als augenblicklich durch konventionelle Evaluation der densitometrischen Parameter erfasst wird. Durch Einbeziehung des zusätzlichen Aspektes der Verteilung der Knochenmineralsubstanz im Bereich des proximalen Femurs wird es möglich, eine deutlich bessere Vorhersage der mechanischen Integrität des Hüftknochens zu erzielen. Da die Knochendichteuntersuchung in der Untergruppe der Frakturpatientinnen innerhalb weniger Tage nach dem Trauma erfolgt, können die so gewonnenen Daten als ein realitätsgetreues Modell für die mechanische

Festigkeit *in-vivo* aufgefasst werden. Alternativ müsste man- um eine ähnlich große Fallzahl von Hüftfrakturen wie in der vorliegenden Studie zu erfassen - über einen verhältnismäßig langen Zeitraum hinweg eine sehr große Population verfolgen, was einen ungleich höheren Aufwand bedeuten würde. Da in der Fraktur-Gruppe die betroffene Seite einer definierten Knochendichtemessung nicht zugänglich ist, wurde in der vorliegenden Arbeit der kontralaterale proximale Femur analysiert. Frühere Studien haben gezeigt, dass unter physiologischen Bedingungen Knochenstruktur und -dichte beider Seiten einander sehr ähnlich sind. Faulkner et al. (1995) konnten eine starke Korrelation zwischen den Knochendichtewerten des proximalen Femurs, die in korrespondierenden Messregionen bestimmt wurden, nachweisen ($r = 0,81$ bis $0,96$). Auch zeigte sich eine statistische Äquivalenz der Schenkelhalslängen beider Seiten (Faulkner et al., 1995). Somit ist davon auszugehen, dass bei Patientinnen mit proximaler Femurfraktur die kontralaterale, intakte Hüfte ebenso wie die bereits frakturierte Seite deutlich stabilitätsgemindert ist.

4.3 Bilddaten, digitale Nachverarbeitung und Interaktion durch den Untersucher

Die DXA-Scans stellen im Prinzip antero-posteriore Projektionen des proximalen Femurs dar. Wegen der Fächer-Technik der Datengewinnung ist davon auszugehen, dass die geometrischen Proportionen der abgetasteten Skelettregion ohne die in der konventionellen Bildgebung üblichen Verzerrungs- oder Vergrößerungseffekte abgebildet werden. Aufgrund der *in-vivo*-Natur der Studie konnte diese Tatsache für das Patientenkollektiv nicht bewiesen werden. Jedoch zeigte sich in einer früheren Studie (Boehm et al., 2005), dass die durch DXA und Computertomographie ermittelten Dimensionen von konservierten Hüftpräparaten sehr gut übereinstimmten. Der Einfluss des Untersuchers macht sich außer bei der Patientenlagerung, die zu einem Messfehler in der Größenordnung von 0,6 bis 2,6% führt (White et al., 2003), im Arbeitsablauf nicht weiter bemerkbar, da die Bildnachverarbeitung vollautomatisiert erfolgte.

4.4 Knochendichte und topologische Analyse der Knochenmineralverteilung

Die femorale Knochendichte wird traditionell in standardisierten anatomischen Regionen gemessen, zu denen der Schenkelhals, die trochantäre Region, der proximale Femurschaft und das *Ward'sche* Dreieck gehören. Die BMD korreliert signifikant mit dem Frakturisiko in-vivo und der Bruchlast von Präparaten in ex-vivo Studien (Lochmüller et al., 1998; Gnudi et al., 1999; Gregory et al., 2005).

Obwohl die Knochendichte im klinischen Routinebetrieb als Parameter für die Ermittlung des individuellen Frakturrisikos herangezogen wird, ist das prädiktive Potential dieser Methode limitiert. Insbesondere existieren relevante Überschneidungen hinsichtlich der Verteilung der BMD-Werte der Patientenpopulationen ohne und mit Hüftfrakturen, wie eine Reihe von Studien nachweisen konnten (Cumming, 1985; Johnell et al., 2005; Kanis et al., 2006).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist neben der geringen Größe des untersuchten Studienkollektives eben diese Überschneidung eine weitere mögliche Erklärung für den beobachteten Effekt der unzureichenden Diskrimination zwischen Patienten- und Kontrollgruppe mit einem AUC-Wert von 0,72 und einer Signifikanz von $p = 0,04$.

Mit der Einführung moderner Bildgebungstechniken und spezialisierter Bildverarbeitungssoftware wurden weitere Analyseoptionen eröffnet, wie z.B. die Auswertung der Schenkelhalslänge, die in Kombination mit der Knochendichte die Abschätzung des Frakturrisikos weiter verbessern soll (Bergot et al., 2002; Crabtree et al., 2002; Gnudi et al., 2002; Greenspan et al., 2005). Der Ansatz der vorliegenden Arbeit ist insofern einzigartig, als dass hier erstmalig der Versuch unternommen wird, die Verteilung der Mineralsalzdichte im proximalen Femur aus DXA-Bilddaten unter topologischen Gesichtspunkten zu evaluieren.

Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Parameter *MF2D* handelt es sich um eine *komplexe* (d.h. nicht-lineare) Größe, zu deren Berechnung ein Optimierungsalgorithmus nach dem

Prinzip eines Rückkopplungsmechanismus - ähnlich dem eines (stark vereinfachten) neuronalen Netzes - verwendet wird. Ein zunächst mehrdimensionaler Zustandsvektor wird auf eine skalare Größe reduziert. Diese erlaubt es, in hochsignifikanter Weise zwischen den Populationen ohne und mit Hüftfrakturen zu diskriminieren ($AUC = 0,85$, $p = 0,001$). Der Parameter MF2D ist quasi ein Extrakt der topologischen Information des Grauwertmusters der DXA-Scans. Also solcher enthält er sowohl Flächen- und Längeninformation des ersten und zweiten Minkowski-Funktionalen. Weil keine physikalische Größe existiert, die gleichzeitig Länge und Fläche ausdrückt, kann *MF2D* keine Maßeinheit zugeordnet werden.

Da keine statistisch relevante Korrelation zwischen den topologischen Eigenschaften der Mineralsalzverteilung basierend auf den Minkowski-Funktionalen und den densitometrischen Parametern existiert, ergibt sich durch die hier vorgestellte Analysemethode ein Informationszuwachs. Dieser ist komplementär zur Knochendichte und eröffnet die Möglichkeit, zusätzliche Hochrisiko-Patienten zu identifizieren und drohende Hüftfrakturen durch rechtzeitige Initiation einer Therapie abzuwenden.

4.5 Vergleich mit früheren Arbeiten

In der Vergangenheit wurde eine Reihe vergleichbarer Studien veröffentlicht, die sich ebenfalls mit der Ausbeute zusätzlicher Informationen aus klinischen DXA-Untersuchungen, die über den Mineralsalzgehalt pro Fläche des Knochens hinausgehen, beschäftigen. So schlagen Berry et al. (1996) ein Klassifizierungssystem ähnlich dem des *Singh*-Index für Röntgenaufnahmen vor, welches auf DXA-Bilder des proximalen Femurs angewandt wird. Dieser Ansatz korreliert für ein Kollektiv von 32 Patienten mit Osteoporose und 32 Knochengesunden ebenso gut mit dem Frakturstatus wie die BMD. Bergot et al. (2002) evaluieren geometrische Parameter, welche aus DXA-Scans einer Gruppe von 49 Patienten mit atraumatischer Fraktur und einem entsprechenden Alters-statifizierten Vergleichskollektiv

extrahiert wurden. Als die am besten geeignete Strukturgröße zur Differenzierung zwischen beiden Untergruppen stellt sich die sog. *intertrochanter-head-center*-Distanz (Abstand von der intertrochantären Linie zum Zentrum des Femurkopfes) heraus. El Kaissi et al. (2005) identifizieren in ihrer Arbeit zur Hüftgeometrie auf DXA-Bildern die Breite des Schenkelhalses, des Schaftes und der kortikalen Dimensionen sowie die Länge der Schenkelhalsachse als statistisch relevante Größen zur Vorhersage des Frakturrisikos postmenopausaler Frauen.

5 SCHLUSSFOLGERUNG

Die Messung der Knochendichte durch DXA ist ein in der klinischen Routine fest etabliertes Verfahren zur Bestimmung des Frakturrisikos des proximalen Femurs. Die Vorhersagekraft dieser Methode ist jedoch aufgrund einer signifikanten Überlappung der Densitometriewerte von Patienten mit Osteoporose und Knochengesunden deutlich limitiert.

In der vorliegenden Arbeit wird ein neuartiger Algorithmus zur topologischen Grauwertanalyse von DXA-Scans vorgestellt, welcher durch Extraktion zusätzlicher Information aus der konventionellen Knochendensitometrie die korrekte Identifizierung von Frakturpatienten zu steigern vermag.

Aus praktischen und ethischen Erwägungen heraus wird in der Studie ein in-vivo-Modell verwendet, bei dem die Patienten mit frakturierter, kontralateraler Hüfte als Hochrisikogruppe für Frakturen zusammengefasst sind.

Es wird ein Parameter *MF2D* eingeführt, welcher die topologische Verteilung der Knochenmineralisation berücksichtigt und sich damit nicht allein auf die gemittelte Flächendichte stützt.

Durch die ROC-Analyse kann gezeigt werden, dass *MF2D* in hohem Maße mit dem Frakturstatus korreliert und dabei gleichzeitig keine statistisch-signifikante Beziehung zu den densitometrischen Parametern aufweist, sich also komplementär zu diesen verhält. Durch Vereinigung des Informationsgehaltes von Densitometrie und topologischer Analyse lässt sich die korrekte Identifizierung von Frakturpatienten weiter steigern.

Als Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit deutet sich an, dass die topologische Grauwertanalyse der DXA-Scans des proximalen Femurs eine sinnvolle Ergänzung zu der

konventionellen Knochendensitometrie darstellt und eine bessere Prädiktion des individuellen Frakturrisikos erlaubt.

Die topologische Grauwertanalyse von DXA-Scans verdient es, weiter untersucht zu werden. Wegen der verhältnismäßig geringen Kollektivgröße sollte eine Validierung im Rahmen einer größeren, vorzugsweise prospektiv ausgerichteten Studie erfolgen. Hier ließe sich zudem untersuchen, ob das neuartige Verfahren sich als Werkzeug zur Kontrolle des zeitlichen Verlaufes der Mineralisation unter Therapie oder mit zunehmendem Lebensalter eignet.

BERECHNUNG DER MINKOWSKI-FUNKTIONALE

```
// HEADER:
#include <iostream.h>
#include <stdlib.h>
#include <fstream.h>
#include <math.h>

//***** GLOBAL VARIABLES *****/

int Image[1000*1000];
int xdim,ydim;
int n_squares; //

//***** BERECHNUNG DER INDICES AUS DEN MATRIX-KOORDINATEN *****/

int ind(int x, int y){return(x+y*xdim);}
int indL(int x, int y){return(x+y*(xdim+2));}

//=====BERECHNUNG DER OFFENEN KANTEN UND ECKEN=====

int CountFeatures(int x, int y, int *L, int &dEdges, int &dVertices){
    int c[5];

    c[1]=(L[indL(x-1,y-1)]==1);
    c[2]=(L[indL(x-1,y)]==1);
    c[3]=(L[indL(x-1,y+1)]==1);
    c[4]=(L[indL(x,y-1)]==1);
```

```
dEdges=4-c[2]-c[4];

dVertices=0;

if(c[2]){
if(c[4]){dVertices=1;return(0);}
else{dVertices=2;return(0);}}

if(c[4]){
if(c[3]){dVertices=1;return(0);}
else{dVertices=2;return(0);}}

if(c[1]){
if(c[3]){dVertices=2;return(0);}
else{dVertices=3;return(0);}}
if(c[3]){dVertices=3;return(0);}

dVertices=4;
}

//===== BERECHNUNG DER 3 MINKOWSKI-FUNKTIONALE IN 2D =====

void CalcFunctionals(float thresh, float &area, float &perim, float &chi){

float n_edges=0, n_vertices=0;
area=0.0, perim=0.0, chi=0.0;
int L[(xdim+2)*(ydim+2)];
int dEdges, dVertices;

for(int i=0;i<(xdim+2)*(ydim+2);i++) L[i]=0;  // init zero-matrix

for(int x=0;x<xdim;x++){
```

```

    for(int y=0;y<ydim;y++){
        if(Image[ind(x,y)] >= thresh){
            L[indL(x+1,y+1)]=1;
            CountFeatures(x+1,y+1,L, dEdges, dVertices);
            area+=1;
            n_edges+=dEdges;
            n_vertices+=dVertices;
        }//endif
    }//next y
} //next x
perim=-4.0*area+2.0*n_edges;
chi=area-n_edges+n_vertices;
}

//===== HAUPTPROGRAMM =====

void main()
{
    float signature [1000];
    float area, perim, chi;
    int n_GL;                                // NUMBER OF GRAY-LEVEL-STEPS

    float thresh;
    int value;
    ifstream IN_DATA("../input.dat");
    ofstream OUT_DATA("../output.dat");

    IN_DATA>>n_squares;
    IN_DATA>>xdim;
    IN_DATA>>ydim;                            // INPUT-FILE HEADER!!!

    cout<<"image dimensions: "<<xdim<<" x "<<ydim<<endl;
    cout<<"# of datasets = "<<n_squares<<endl;

```

```
cout<<"# of Gray-Levels = "<<n_GL<<endl<<endl;

OUT_DATA<<n_squares<<endl;          // OUTPUT-FILE HEADER
OUT_DATA<<3*n_GL<<endl;

for (int n=0;n<n_squares;n++){
    cout<<n+1<<"/"<<n_squares<<endl;
    for (int i=0;i<xdim;i++){
        for (int j=0;j<ydim;j++){

            IN_DATA>>Image[ind(i,j)];

        }//next j
    }//next i

    for(int t=0;t<n_GL;t++){
        thresh=t*255.0/n_GL;
        CalcFunctionals(thresh, area, perim, chi);
        signature[t]=area;
        signature[t+n_GL]=perim;
        signature[t+2*n_GL]=chi;
    }//next t

    for(int t=0;t<3*n_GL;t++){
        OUT_DATA<<signature[t]<<endl;
    }
} //next n
IN_DATA.close();
}
```

LITERATURVERZEICHNIS

Adami S, Gatti D, Rossini M, et al. (1992) The radiological assessment of vertebral osteoporosis. *Bone Miner*, 18(3), 267-72.

Alonso CG, Curiel MD, Carranza FH, et al. (2000) Femoral bone mineral density, neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women. Multicenter Project for Research in Osteoporosis. *Osteoporos Int* 11, 714-20.

Bartl R (2001) Osteoporose: Prävention- Diagnostik- Therapie. Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

Bartl R (2004) Osteoporose. Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

Berg BA (2004) Markov chain Monte Carlo simulations and their statistical analysis. World Scientific, Singapore

Bergot C, Bousson V, Meunier A, et al. (2002) Hip fracture risk and proximal femur geometry from DXA scans. *Osteoporos Int* 13, 542-50.

Berry E, Truscott JG, Stewart SP, et al. (1996) Spatial distribution of femoral bone mineral in dual energy X-ray absorptiometry images: a possible technique to improve discrimination between normal and osteoporotic patients. *Br J Radiol* 69, 743-50.

Bertin P (2004) [Is osteoporosis well treated in elderly people?] *Therapie* 59, 223-6.

Bingman D (1994) Knochen. In: Deetjen P, Speckmann E-J (eds) *Physiologie*. Urban und Schwarzenberg, München.

Bitterling H, Vogel T, Dobler T, et al. (2005) [Role of osteoporosis in trauma diagnostics.] *Rofo* 177, 1663-9.

Boehm HF, Raeth C, Monetti RA, et al. (2003) Local 3D scaling properties for the analysis of trabecular bone extracted from high-resolution magnetic resonance imaging of human trabecular bone, *Invest Radiol*, 38, 269-280.

Boehm HF, Link TM (2004) Bone Imaging: Traditional Techniques and Their Interpretation *Curr Osteop Rep*, 2(2), 41-46.

Boehm HF, Monetti RA, Jamitzky F, et al. (2005a) Morphological filtering based on the Minkowski functionals in 3D for segmentation of macromolecular structures in intact eukaryotic cells depicted by cryo-electron tomography. *Proc. of the SPIE, Medical Imaging: Image Processing*, 5747-62.

Boehm HF, Eckstein F, Wunderer C, et al. (2005b) Improved performance of hip DXA using a novel region of interest in the upper part of the femoral neck: in vitro study using bone strength as a standard of reference. *J Clin Densitom* 8, 488-94.

Bouxsein ML (2003) Mechanisms of osteoporosis therapy: a bone strength perspective. *Clin Cornerstone Suppl* 2, S13-21.

Cann CE, Genant HK, Kolb FO, et al. (1985) Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture risk. *Bone* 6 (1), 1-7.

Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. (2000) A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 10, 267–76.

Compston JE (1990) Osteoporosis. *Clinical Endocrinology*, 33, 653 – 8.

Crabtree NJ, Kroger H, Martin A, et al. (2002) Improving risk assessment: hip geometry, bone mineral distribution and bone strength in hip fracture cases and controls. The EPOS study. European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 13, 48-54.

Cummings S. (1985) Are patients with hip fractures more osteoporotic? *Am J Med* 78, 487-94.

DAGO (1996) Osteoporose Leitlinien- Die Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Osteoporose (DAGO), Hrsg. Deutsches Grünes Kreuz, Kilian Verlag, Marburg.

DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a parametric approach. *Biometrics* 44, 837–845.

Duboeuf F, Jergas M, Schott AM, et al. (1995) A comparison of bone densitometry measurements of the central skeleton in postmenopausal women with and without vertebral fracture. *Br J Radiol* 68 (811), 747-753.

Ebrall, P (2004) *Assessment of the Spine*. Churchill Livingstone, Oxford.

El-Kaissi S, Pasco JA, Henry MJ, et al. (2005) Femoral neck geometry and hip fracture risk: the Geelong osteoporosis study. *Osteoporos Int* 16, 1299-303.

Eriksson L, Johansson E, Muller M et al. (2000) On the selection of the training set in environmental QSAR analysis when compounds are clustered. *J Chemometrics* 14, 599–616

Faulkner KG, Genant HK, McClung M (1995) Bilateral comparison of femoral bone density and hip axis length from single and fan beam DXA scans. *Calcif Tissue Int* 56, 26-31.

Follett K (2004) GE-Lunar White Paper.

Frost HM (1987) Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec*, 219, 1-9.

Frost HM (1990a) Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's law: the bone modeling problem. *Anat Rec*, 226, 403-413.

Frost HM (1990b) Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. *Anat Rec*, 226, 414-422.

Frost HM, Schoenau E (2000) The "Muscle-Bone Unit" in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metabolism*, 13, 571-590.

Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. (1993) Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*, 8(9), 1137-1148.

Glüer CC, Wu CY, Jergas M, et al. (1994) Three Quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int* 55, 46-52.

Glüer CC, Barkmann R, Heller M (1999) Quantitativer Ultraschall. *Radiologe* 39, 213-221.

Gnudi S, Ripamonti C, Gualtieri G, et al. (1999) Geometry of proximal femur in the prediction of hip fracture in osteoporotic women. *Br J Radiol* 72, 729-33.

Gnudi S, Ripamonti C, Lisi L, et al. (2002) Proximal femur geometry to detect and distinguish femoral neck fractures from trochanteric fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 13, 69-73.

Gott JR, Melott AL, Dickinson M (1986) The sponge-like topology of large-scale structure in the Universe *Ap. J.* 306 341.

Grampp S, Henk CB, Imhof H (1999) Die klinische Anwendung der Densitometrie. *Radiologe* 39 (3), 222-227.

Greenspan SL, Beck TJ, Resnick NM, et al. (2005) Effect of hormone replacement, alendronate, or combination therapy on hip structural geometry: a 3-year, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 20, 1525-32

Gregory JS, Stewart A, Undrill PE, et al. (2005) Bone shape, structure, and density as determinants of osteoporotic hip fracture: a pilot study investigating the combination of risk factors. *Invest Radiol* 40, 591-7.

Guglielmi G, Lang TF (2002) Quantitative computed tomography. *Semin Musculoskelet Radiol*, 6(3), 219-227.

Hagiwara S, Seoung-Oh Y, Glüer CC, et al. (1994) Noninvasive bone mineral density measurement in the evaluation of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 20, 651-669.

Hans D, Duboeuf F, Schott AM, et al. (1997) Effects of a new positioner on the precision of hip bone mineral density measurements. *J Bone Miner Res* 12, 1289-94.

Hatcher A (2000) *Algebraic Topology*. Cambridge University Press.

Hehrmann R (1999) Osteoporose Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels. *Endokrinologie Info*, 23, 229-230.

Herold G (2000) *Innere Medizin*. 608-611.

Huberty C (1994) *Applied discriminant analysis*. Wiley, New York.

Jacobs CR (2000) The mechanobiology of cancellous bone structural adaptation. *J Rehabil Res Dev*, 37, 209-216.

Jakob F (2005) Primäre und sekundäre Osteoporose. *Internist*, 46 (Suppl.), 24 – 30.

Jergas M, Schmid G (1999) Konventionelle Radiologie der Osteoporose und Röntgenabsorptiometrie. *Radiologe* 39 (3), 174-185.

Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. (2005) Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 20(7), 1185-94.

Johnston CC, Slemenda CW (1994) Peak bone mass, bone loss and risk of fracture. *Osteo Intl*, 4 Suppl 1, 43-45.

Junqueira LC, Caneiro J (1991) *Histologie*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. (2006) The use of multiple sites for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 17(4), 527-34.

Kim N, Rowe BH, Raymond G, et al. (2004) Underreporting of vertebral fractures on routine chest radiography. *AJR Am J Roentgenol* 182, 297-300.

Klinikarzt (2003) Frakturregister und Osteoporose - Daten zur aktuellen Versorgungssituation in Deutschland. *Klinikarzt*, 32, 1 – 4.

Koch T, Berg R (1992) *Lehrbuch der Veterinär-Anatomie Band I*. 2. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Jena.

Laugier P, Giat P, Berger G (1994) Broadband ultrasonic attenuation imaging: a new imaging technique of the os calcis. *Calcif Tissue Int* 54, 83-86.

Lehmann R, Allolio B (1998) Osteoporose-Therapie. Ein pluralistischer Ansatz. *Internist* 39 (12), 1253-1263.

Leonard MB, Zemel BS (2002) Current concepts in pediatric bone disease. *Pediatr Clin North Am*, 49, 143-173.

Lochmuller EM, Zeller JB, Kaiser D, et al. (1998) Correlation of femoral and lumbar DXA and calcaneal ultrasound, measured in situ with intact soft tissues, with the in vitro failure loads of the proximal femur. *Osteoporos Int* 8, 591-8.

Magarey AM, Boulton TJC, Chatterton BE, et al. (1999) Bone growth from 11 to 17 years: relationship to growth, gender and changes with pubertal status including timing of menarche. *Acta Paediatr*, 88, 139-146.

Majumdar S, Newitt D, Mathur A, et al. (1996) Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure in the distal radius: relationship with X-ray tomographic microscopy and biomechanics. *Osteoporos Int* 6, 376-85.

Mecke K, Wagner H (1991) Euler characteristic and related measures for random geometric sets *J. Stat. Phys.* 64, 843.

Mecke K, Buchert T, Wagner H (1994) Robust morphological measures for large-scale structure in the Universe *Astron. Astrophys.* 288, 697.

Mehl B, Delling G, Schlindwein I, et al. (2002) Korrelieren biochemische Knochenstoffwechselmarker mit einer histochemisch gesicherten High- bzw. Low-Turnover-Osteoporose? *Medizinische Klinik* 9, 588 – 94.

Metz CE (1978) Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 8, 83–298.

Michielsen K, DeRaedt H (2000) *Computer Physics Communications* 132, 94–103.

Mosekilde L, Mosekilde L, Danielson C (1987) Biomechanical competence of vertebral trabecular bone in relation to ash density and age in normal individuals. *Bone* 8, 79-85.

Mueller D, Link TM, Monetti R et al. (2006) The 3D-based scaling index algorithm: a new structure measure to analyze trabecular bone architecture in high-resolution MR images in vivo. *Osteoporos Int.* 17(10), 1483-93.

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344, 1434–41.

Neu CM, Manz F, Rauch F et al. (2001a) Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: A study using peripheral quantitative computed tomography. *Bone*, 28, 227-232.

Neu CM, Rauch F, Manz F, et al. (2001b) Modeling of cross-sectional bone size, mass and geometry at the proximal radius: a study of normal bone development using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*, 12, 538-547.

Neu CM, Rauch F, Rittweger J, et al. (2002) Influence of puberty on muscle development at the forearm. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283, 103-107.

Pietschmann P, Peterlik M (1999) Pathophysiologie und Therapie der Osteoporose. Radiologe 39 (3), 228-234.

Pollähne W, Minne HW (2001) Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz, 44, 32-36.

Quek ST, Peh WC (2002) Radiology of Osteoporosis, Semin Musculoskelet Radiol, 06, 197-206.

Rauch F, Schoenau E (2002) Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 86, F82-F85.

Rauch F and Glorieux FH (2004). Osteogenesis imperfecta. Lancet, 24, 363 (9418), 1377-85.

Resch H, Bernecker P (2004) Parameter für Knochenneubildung und Knochenabbau. Rheuma Plus, 3. Jahrgang Nr. 4, 2887.

Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, et al. (1982) Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. J Clin Invest 70 (4), 716-723.

Riggs BL, Melton LJ (1986) Involutional osteoporosis. N Engl J Med 314 (26), 1676-1686.

Ringe J (1991) Osteoporose. Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten. DeGruyter, Berlin.

Ringe J (1995) Osteoporose. Postmenopausale Osteoporose, Senile Osteoporose, Sekundäre Osteoporose, Osteoporose des Mannes. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

Ringe J (1997) Osteoporose. Differentialdiagnose und Differentialtherapie. Thieme, Stuttgart, New York.

Ringe J (2003) Osteoporose Dialog. Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

Robert CP, Casella G (2004) Monte Carlo statistical methods. Springer Heidelberg New York.

Rosenfeld A, Kak AC (1982) Digital Picture Processing, Academic Press, New York.

Rubin MR, Cosman F, Lindsay R, et al. (2002) The anabolic effects of parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 13, 267–77.

Schmolke B (2001) Labordiagnostik der Osteoporose. *Der Orthopäde* 30, 425 – 36.

Schoenau E, Neu CM, Rauch F, et al. (2001) The development of bone strength at the proximal radius during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 613-618.

Seeman E (2002) Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*, 359, 1841-1850.

Seibel MJ, Raue F (1996) Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung bei der Osteoporose-Diagnostik - update 1996. *Endokrinologie Info*, 20, 4-11.

Singh M, Nagrath AR, Maini PS (1970) Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg [Am]*, 52-A, 457-67.

Stone M (1977) An asymptotic equivalence of choice of model by cross-validation and Akaike's criterion. *J R Stat Soc* 38, 44–47.

Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, et al. (1992) Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 75, 1060-1065.

White J, Harris SS, Dallal GE, et al. (2003) Precision of single vs bilateral hip bone mineral density scans. *J Clin Densitom.* 6, 159-62.

WHO (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 843.

Wüster C, Ziegler R (1999) Metabolische Knochenerkrankungen. In: Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 350-362.

Zhu K, Greenfield H, Xueqin D, et al. (2001) Improvement of bone health in childhood and adolescence. Nutrition Research Reviews, 14, 119-151.

Zittermann A, Stehle P (2000) Beeinflussung des Calcium- und Knochenstoffwechsels durch exogene Faktoren. Ernährungs-Umschau, 47, 465-471.

TABELLARISCHER LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Dr. med. Holger Böhm
Geburtsdatum: 24. Oktober 1967
Geburtsort: Münster
Familienstand: verheiratet, drei Kinder

Ausbildungsdaten

Schulausbildung:

1978-84	Wilhelm-Hittorff-Gymnasium / Münster
1984-85	Rideau-District High School / Elgin, Ontario (Kanada), Abschluss: kanadische Hochschulreife
1985-87	Immanuel-Kant-Gymnasium / Münster, Abschluss: Abitur

Studium:

WS 87/88 – WS 92/93	Studium der Physik (Diplom) an der Westfälischen Wilhelms-Universität / Münster, Abschluss: Diplom-Physiker
WS 91/92 – SS 97	Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität / Münster

Praktisches Jahr (WS 96/97-SS 97)	Wahlfach: Neurologie (Uniklinik Münster), Auslandsaufenthalt: Chirurgie (Trinity College / Dublin, Irland)
Promotion Humanmedizin (Juni '98)	Thema der Dissertationsarbeit: „Analyse des Einheilungsverhaltens autogener Wadenbeintrans- plantate mit Hilfe der Knochendichtemessung durch Duale Röntgen-Absorptionsspektroskopie“ (Klinik u. Poliklinik f. Orthopädie u. Institut f. Diagnostische Radiologie d. Uniklinik Münster)

Klinische Ausbildung / wissenschaftliche Tätigkeit:

04/1998 bis 09/1999	Tätigkeit als Arzt im Praktikum im Evangelischen Krankenhaus / Bonn-Bad Godesberg, Abteilung f. Innere Medizin
01/2000 bis 04/2001	Tätigkeit als Weiterbildungsassistent im Klinikum Grosshadern, Abteilung f. Strahlentherapie
05/2001 bis 10/2004	Weiterbildung zum Facharzt für Radiologie / Klinikum rechts der Isar, Tätigkeit als wissen- schaftlicher Mitarbeiter im Rahmen eines Tandem-Projektes des Max-Planck-Institutes, der TU-München und des Magnetic-Resonance Science Centers der University of California / San Francisco, USA (Entwicklung von Bildverar- beitungs- und Visualisierungssoftware)
11/2004 bis 03/2005	Tätigkeit als Requirement Engineering Spezialist (Radiologist's Workspace) / Siemens Medical Systems (Erlangen)

seit 04/2005

Facharztweiterbildung (Radiologie) / LMU;
Durchführung einer Promotionsarbeit mit dem
Ziel der Erlangung des Doktorgrades der
Humanbiologie, Thema: „Verbesserte
Abschätzung des Hüftfrakturrisikos bei
Osteoporose durch Analyse der
Mineralsalzverteilung in der Zweienegie-
Röntgen-Absorptiometrie“, Betreuer: Prof. Dr.
Dr. M. Reiser, FACR, FRCR

München, 04.08.2009

AUSGEWÄHLTE EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN

a) Erstautorenschaften

Boehm HF, Vogel T, Panteleon A, et al. (2007) Differentiation between Post-Menopausal Women With and Without Hip-Fractures: Enhanced Evaluation of Clinical DXA by Topological Analysis of the Mineral Distribution in the Scan Images, *Osteop Int*, 18 (6): 779-787.

Boehm HF, Eckstein F, Wunderer C, et al. (2005) Improved performance of hip DXA using a novel region of interest in the upper part of the femoral neck - In vitro study using bone strength as a standard of reference, *J. Clinical Densitometry*. 8(4): 488-494.

Boehm HF, Raeth C, Monetti RA, et al. (2003) Local 3D scaling properties for the analysis of trabecular bone extracted from high-resolution magnetic resonance imaging of human trabecular bone, *Invest. Radiol.*, 38: 269-280.

Boehm HF, Raeth C, Monetti RA, et al. (2003) Application of the standard Hough-transformation to high resolution MRI of human trabecular bone to predict mechanical strength, *Proc. of the SPIE: Medical Imaging: Image Processing*, 5032-470.

Boehm HF, Link TM (2004) Bone Imaging: Traditional Techniques and Their Interpretation. *Curr Osteop Rep*, 2(2): 41-6.

Boehm HF, Link TM, Monetti RA, et al. (2004) Application of the Minkowski functionals in 3D to high resolution MR images of trabecular bone: prediction of the biomechanical strength by non-linear topological measures. *Proc. of the SPIE: Medical Imaging: Image Processing*, 5370-23.

Boehm HF, Link TM, Mueller D, et al. (2005) Performance of linear and nonlinear texture measures in 2D and 3D for monitoring architectural changes in osteoporosis. *Proc. of the SPIE: Medical Imaging: Image Processing*, 5747-27.

Boehm HF, Monetti RA, Jamitzky F, et al.(2005) Morphological filtering based on the Minkowski functionals in 3D for segmentation of macromolecular structures in intact eukaryotic cells depicted by cryo-electron tomography. Proc. of the SPIE: Medical Imaging: Image Processing, 5747-62.

b) Coautorenschaften

Mueller D, Link TM, Monetti R, et al. (2006) The 3D-based scaling index algorithm: a new structure measure to analyze trabecular bone architecture in high-resolution MR images in vivo. Osteoporos Int, 17(10):1483-93.

Monetti R, Boehm HF, Mueller D, et al. (2005) Structural analysis of the proximal femur for the prediction of biomechanical strength 'in vitro': the locally adapted scaling vector method. Proc. of the SPIE: Medical Imaging: Image Processing, 5747-25.

Raeth CW, Mueller D, Boehm HF, et al. (2005) Improving the textural characterization of trabecular bone structure to quantify its changes: the locally adapted scaling vector method. Proc. of the SPIE: Medical Imaging: Image Processing, 5747-26.

Eckstein F, Wunderer C, Boehm H, et al. (2004) Reproducibility and Side Differences of Mechanical Tests for Determining the Structural Strength of the Proximal Femur. J Bone Miner Res, 19(3): 379-385.

Monetti RA, Boehm HF, Mueller D, et al. (2004) Assessing the biomechanical strength of trabecular bone in vitro using 3D anisotropic texture measures: The scaling vector method. Proc. of the SPIE: Medical Imaging: Image Processing, 5370-26.

Mueller D, Monetti RA, Boehm HF, et al. (2004) The 3D-based scaling index algorithm to optimize structure analysis of trabecular bone in postmenopausal women with and without osteoporotic spine fractures. Proc. of the SPIE: Medical Imaging: Image Processing, 5370-27.

Räth C, Monetti R, Müller D, et al. (2004) Comparing Nonlinear Texture Measures for Quantifying Trabecular Bone Structures using Surrogates. Proc. of the SPIE: Medical Imaging: Image Processing, 5370-142.

Räth C, Monetti R, Müller D, et al. (2003) Analysing and selecting measures for quantifying trabecular bone structures using surrogates, Proc. of the SPIE: Medical Imaging: Image Processing, 5032-1748.

Monetti RA, Boehm HF, Mueller D, et al. (2003) Scaling index method: a novel nonlinear technique for the analysis of high resolution MRI of human bones, Proc. of the SPIE: Medical Imaging: Image Processing, 5032-1777.

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Reiser, FACR, FRCR für die Übertragung der Arbeit, die Betreuung und die Unterstützung während ihrer Durchführung.

Ganz herzlich möchte ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern unseres Institutes, insbesondere Frau Seidl-Radlinger, für die gewissenhafte Durchführung der Knochendichtemessungen im klinischen Routinebetrieb danken, ohne die die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Prof. Dr. Thomas Link und Prof. Dr. Felix Eckstein danke ich für ihr Engagement, mit dem sie sich der Erforschung der Osteoporose widmen und das meine bisherige wissenschaftliche Arbeit entscheidend beeinflusst hat.

Herrn Dres. Roberto Monetti, Christoph Räth und Wolfram Bunk vom Max-Planck-Institut / Garching spreche ich für die anregenden Diskussionen, die mich zur Auseinandersetzung mit dem Thema Topologie und Minkowski-Funktionale bewogen, meinen Dank aus.

Ich möchte allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Osteoporose“, insbesondere Alexandra Panteleon, Tobias Vogel und Dominik Bürklein für die wertvollen Anregungen und die ständige Diskussionsbereitschaft danken.

Für die Unterstützung und das mir entgegengebrachte Verständnis während der Arbeit an dieser Dissertation bin ich nicht zuletzt meiner Familie zu besonderem Dank verpflichtet.